

Travail du Service du Professeur Vaquez

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N° 189

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Laurent MOSS

Applications thérapeutiques du Benzol

Président : M. VAQUEZ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine. 15

1920

189

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Travail du Service du Professeur Vaquez

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Laurent MOSS

Applications thérapeutiques du Benzol



Président : M. VAQUEZ, professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, rue Racine. 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHEL
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	N...
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale.	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	HUTINEL
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants.	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	TEISSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	QUENU.
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
	BAR
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	N.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	BROCA
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERRER	VILLARET]
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE

A Monsieur le Professeur VAQUEZ

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Qu'il veuille trouver, ici, l'expression de notre plus sincère et respectueuse reconnaissance pour tout ce que nous lui devons, et pour l'honneur qu'il nous a fait en présidant cette thèse.

Applications thérapeutiques du Benzol

Tout d'abord il faudrait se mettre d'accord, nous semble-t-il, sur la signification des mots benzol, benzène et benzine, que les auteurs confondent trop souvent.

Le benzène est un composé chimique défini, C^6H^6 , obtenu par la distillation fractionnée du goudron de houille. C'est un liquide dont le poids spécifique est de 0,833 et qui bout à $79^{\circ}5$, d'après Bianchi, ou à $80^{\circ}5$ d'après Selling. Le terme benzol en langage médical est synonyme de benzène et, nous conformant à cet usage, qui nous semble regrettable, c'est avec cette signification que nous l'emploierons par la suite. Il sert, aussi, à désigner le produit que l'on trouve dans le commerce sous ce nom-là et qui contient, en plus du benzène, C^6H^6 , qui en est la base, des proportions variables, d'après les marques et les échantillons, de toluol, xylol, thiophène, etc. La benzine n'est pas extraite du goudron de houille, comme le benzène et le benzol commercial (qui est, somme toute, du benzène impur), mais de l'huile brute de pétrole. Elle est composée principalement d'hexane, C^6H^{14} et d'heptane C^7H^{16} , et, généralement, ne contient pas de benzène.

Ce sont les applications thérapeutiques du benzol

pur, et en particulier son action dans les leucémies, qui feront l'objet de cette thèse. C'est un thème d'actualité. En effet il y a quelques années, seulement, que les propriétés thérapeutiques du benzol furent découvertes, fortuitement du reste, lors des constatations cliniques et nécropsiques faites à l'occasion de quelques empoisonnements chroniques déterminés par ce produit, et amplement vérifiées par l'expérimentation.

HISTORIQUE

En 1897, Santesson, de Stockholm, eut l'occasion d'étudier quelques cas d'empoisonnement chronique survenus chez des ouvriers d'une usine de pneumatiques pour bicyclette, à Upsala, où le benzol était employé comme dissolvant du caoutchouc. Ces ouvriers vivaient dans une atmosphère imprégnée de vapeurs de benzol. Dans ces cas, dont 4 furent mortels, il constata une éruption purpurique marquée et une diminution considérable des leucocytes du sang périphérique.

Santesson, voulant être fixé sur la cause de ces morts, fit des expériences sur des lapins auxquels il faisait des injections, sous-cutanées, de benzol commercial ou de benzol pur. D'autres fois il enveloppait ses animaux dans des étoffes imbibées de ces substances. Il obtint ainsi des empoisonnements chroniques où il trouva, presque toujours, des hémorragies dans les poumons, les plèvres, la muqueuse stomacale ou intestinale et, une fois, sous le péricarde. Plus tard Santesson essaya, par les mêmes moyens, de produire, chez les animaux en expérience, la dégénérescence grasse des viscères qu'il avait

observée à un degré assez marqué dans un des cas mortels, et il réussit.

Ayant reproduit chez ses lapins les hémorragies et la dégénérescence grasse qu'il avait constatées chez les ouvriers de l'usine d'Upsala, Santesson conclut que l'empoisonnement de ces hommes-là était dû à l'action du benzol, ou plutôt du benzène contenu dans le benzol, car il avait obtenu les mêmes résultats dans les expériences faites avec cette substance à l'état de pureté, que dans celles où il s'était servi du benzol impur du commerce. Mais Santesson ne paraît pas s'être occupé spécialement d'examiner ni le sang ni les organes hématopoïétiques de ces sujets, car il n'en parle que dans un cas où, avec 3 millions 700.000 globules rouges par millimètre cube, il dit n'avoir trouvé aucun globule blanc dans la cellule de l'hématimètre et seulement de 5 à 10 à son pourtour.

Cette observation de Santesson resta isolée pendant longtemps, l'attention des hommes de science étant attirée plutôt sur les cas d'empoisonnement aigu.

Ce n'est qu'en 1907 que Langlois et Desbouis firent quelques expériences en exposant des animaux (cobayes, lapins, pigeons, chats et chiens), à des inhalations de vapeurs de benzol, xylol ou toluol. Chez les cobayes, lapins et pigeons, ces auteurs ont observé une augmentation constante des globules rouges du sang circulant, qu'ils attribuèrent à une stimulation de l'hématopoïèse, avec une légère dimi-

nution des leucocytes à laquelle ils n'attachèrent pas grande importance. La polyglobulie disparaissait deux jours après la cessation des inhalations et n'était pas obtenue de façon constante quand le produit était donné par injections sous-cutanées. Chez les chiens et les chats, ils notèrent, parfois, des phénomènes de nature nerveuse.

Ces expériences, moins suggestives que les précédentes, n'attirèrent, non plus, l'attention des thérapeutes.

En 1910, Selling publia un remarquable rapport sur quelques cas de purpura hémorragique observés dans le service du Dr L.F. Barker, à l'hôpital Johns Hopkins, de Baltimore. Il s'agissait de trois jeunes filles de quatorze ans, qui travaillaient toutes les trois dans une usine de boîtes à conserves. Ces trois jeunes filles passaient la journée dans une chambre, où la soudure des couvercles desdites boîtes était faite à l'aide d'une solution de caoutchouc dans du benzol commercial. Au fur et à mesure de la confection, ces couvercles étaient mis en piles et laissés, ainsi, jusqu'à dessiccation complète de la soudure, qui se réalisait par l'évaporation du benzol dans la chambre, dont l'atmosphère en était imprégnée malgré une bonne ventilation. Une cinquantaine de litres de benzol s'évaporaient ainsi, dans cette chambre, quotidiennement. Voici un résumé des principaux faits cliniques observés, à l'hôpital, chez ces malades : pâleur de la peau et des muqueuses ; présence, généralisée à tout le corps mais prédominant aux bras et

aux jambes, de petites taches rouge pourpre, de 1 à 3 millimètres, ne disparaissant pas à la pression ; quelques larges ecchymoses ; gencives saignantes. Rien dans les autres organes, sauf une pâleur prononcée du fond de l'œil où l'on remarquait quelques petites hémorragies, disséminées çà et là. Fièvre. Stupeur marquée. Pouls petit, faible et accéléré. Respiration fréquente et pénible. Deux de ces cas furent mortels. Le troisième, beaucoup moins avancé, se termina heureusement après six jours de traitement.

Je crois intéressant de rapporter, avec plus de détails, la partie de ce travail de Selling ayant trait à l'examen du sang et aux constatations nécropsiques :

Cas I. — N. W... Au moment de l'admission, l'examen du sang frais montrait que les hématies étaient plus petites que normalement et pâles. Anisocytose modérée, sans éléments extrêmement grands ou petits. Pas de poïkilocytose. Leucopénie marquée avec prédominance de mononucléaires.

	Gl. rouges	Gl. blancs	Hémoglobine
Juin 28.....	»	1.280	28 0/0
Juillet 1.....	1.090.000	480	11 0/0
— 3.....	800.000	480	»
— 4.....	640.000	600	8 0/0

Les hémotoblastes étaient pratiquement absents dans les plaques.

Temps de coagulation : quatre minutes et demie.

Formule leucocytaire (lames faites le 3 juillet) :

Polynucléaires	43 0/0
Lymphocytes	41 0/0
Grands mononucléaires.....	14 0/0
Non classifiés.....	2 0/0

100 cellules avaient été comptées. Un mégaloblaste. Pas de normoblastes.

Rétraction du caillot. — Le sang tiré de l'oreille, et laissé dans un tube vertical pendant vingt-quatre heures, montra une rétraction du caillot et une expression de sérum distinctement moindres que celles des tubes témoins.

Autopsie. — Diagnostic anatomique : Purpura hémorragique (probablement toxique); hémorragies de la peau, des viscères et des séreuses; pâleur des organes. Couleur rouge-foncée des muscles. Sang pâle et aqueux. Légère dégénérescence grasse du muscle cardiaque et, en moindre degré, du foie.

Moelle osseuse. — La moelle du fémur est plutôt consistante et de couleur jaune ocre, avec peu de sang. Elle n'a pas l'apparence d'une moelle très hyperplastique.

Rapport microscopique. — Les corpuscules de Malpighi de la rate montrent des foyers de nécrose hyaline.

Les frottis de la moelle du fémur montrent très peu de cellules de toutes sortes. L'élément prédominant est le globule rouge normal, qui est pâle et légèrement basophile, sans autres grandes irrégularités. Les leucocytes sont extrêmement rares. Ils sont pour la plupart du type lymphocytaire ou myéloblastique. Les noyaux, pauvres en chromatine, montrent des vacuoles. Le cytoplasme est mince, fragile et peu coloré. Un seul mégacaryocyte après recherche soignée.

Cas II. — F. . C., admise à l'hôpital Johns Hopkins le 6 juillet 1909. Se plaignait d'une douleur au côté, et d'avoir des taches sur le corps.

Examen du sang. — Au moment de l'admission, l'examen du sang, frais, montrait des globules rouges de belle couleur, dont quelques-uns avaient une forme de pessaire et un léger degré d'anisocytose. Pas de poikilocytose.

	Gl. rouges	Gl. blancs	Hémoglobine
6 juillet.....	2.100.000	560	37 o/o
8 juillet.....	2.100.000	»	28 o/o
9 juillet.....	»	360	»
12 juillet.....	1.150.000	140	15 o/o

Formule leucocytaire du sang frais, le 6 juillet :

Polynucléaires	16 0/0
Lymphocytes.....	71 0/0
Grands mononucléaires.....	10 0/0
Eosinophiles.....	2 0/0
Non classifiés.....	1 0/0

A cause de la rareté des leucocytes on ne compta que 100 cellules seulement.

Le 9 juillet on trouva 2.500 hémato blasts par mmc. (méthode de Pratt).

Le sang prit de l'oreille, et laissé verticalement dans un tube pendant quarante-huit heures, ne montra absolument aucune expression du sérum.

Autopsie. — Diagnostic anatomique : Purpura hémorragique ; hémorragies de la peau, des viscères et des séreuses ; pâleur des organes ; hyperplasie de la moelle osseuse ; pleurésie aiguë.

Les muscles sont rouges foncés. Légère dégénérescence grasse du cœur.

Moelle osseuse. — La moelle des os longs est rouge foncée et montre un degré marqué d'hyperplasie. Sa rougeur, cependant, est différente de celle généralement vue dans la moelle hyperplastique. Elle est plus foncée, d'un rouge plus sombre, ayant la même nuance que celle des muscles. Des frottis faits avec cette moelle montrèrent non pas un état hyperplastique mais un état *aplastique*. L'aspect ressemblait, de près à celui de la moelle du cas I, avec la différence que la réduction des éléments cellulaires était moins marquée.

Cas III. — A... N., guérie.

Examen du sang. — L'examen du sang montrait des globules rouges d'apparence normale.

	Gl. rouges	Gl. blancs	Hémoglobine
6 juillet.....	4.900.000	4.400	54 0/0
10 juillet.....	4.740.000	5.800	50 0/0

Temps de coagulation : six minutes et demie.

104.000 hémato blastes par millimètre cube. La coagulation du sang et l'expression du sérum sont diminuées comme dans les cas précédents.

Les caractères hématologiques observés dans ces cas étaient ceux que l'on trouve dans les anémies aplastiques, à savoir : 1° apparence presque normale des globules rouges, qui ne présentaient qu'une légère pâleur et une légère anisocytose ; 2° absence de formes régénératives ; 3° rareté d'hématoblastes ; 4° diminution plus grande des polynucléaires que des mononucléaires, qui relativement paraissaient plus nombreux ; 5° leucopénie très marquée, beaucoup plus que dans les cas rapportés antérieurement : 1.480 leucocytes et plus tard, 460 par millimètre cube dans le cas n° I ; dans le cas n° II de 550, à l'admission, le chiffre avait baissé, le jour de la mort, à 140.

Le Dr Charles Glaser, de Baltimore, ayant été chargé de faire une enquête sur la cause de ces empoisonnements, procéda à l'analyse du benzol employé, où il trouva des traces d'aniline et de nitro-benzine. Il trouva, aussi, des traces de ces deux produits dans les urines de N..., cas III (qui se rétablit) ainsi que dans celle de C..., cas II (mortel). Un quart de cerveau de cette dernière, distillé, donna également, des traces d'aniline. En conséquence Glaser conclut que les cas d'empoisonnement observés étaient dus à l'aniline accumulée pendant longtemps dans l'organisme.

Selling, de son côté, soumit une certaine quantité

de mixture complète employée à l'usine (caoutchouc pur, résine, matière colorante et benzol) à une distillation fractionnée. Le premier échantillon recueilli fut celui qui distilla entre 70°5 et 80°5. Huit autres portions furent distillées à 80°5. Le résidu constitua la dixième fraction. Selling injecta alors, le premier, le cinquième et le dixième échantillon, à des lapins et obtint le même résultat avec tous les trois, dont il conclut : 1° que l'empoisonnement provoqué par ces piqûres n'était dû ni à l'aniline qui bout à 182 degrés, ni à la nitro-benzine, dont le point d'ébullition se trouve entre 203 et 209 degrés, car, pour les raisons ci-dessus, ces substances n'auraient pu se trouver que dans le dixième échantillon ; 2° que le benzène devait-être accusé des troubles observés, puisque les mêmes résultats furent obtenus par ce produit pur (cinquième échantillon), qu'avec le benzol impur (benzène mélangé à d'autres substances) des échantillons I et III.

Selling constata, en plus, que, macroscopiquement et microscopiquement, la ressemblance était parfaite entre la moelle osseuse de ces lapins et la moelle des malades I et II. Se basant sur cette analogie et sur les résultats des expériences précédentes, Selling termine ce premier rapport attribuant la mort des jeunes filles M. W. et T. C. à l'action toxique du benzol, ou plutôt du benzène contenu dans le benzol commercial.

EXPÉRIMENTATION

Ultérieurement Selling, revenant sur ce sujet, publia un travail, très complet, sur l'action leucotoxique du benzol, travail que nous allons analyser avec quelques détails, malgré notre désir d'être aussi brefs que possible, car nous lui attribuons une importance capitale pour la compréhension de l'action thérapeutique de ce nouveau médicament.

Les animaux choisis furent des lapins adultes sur lesquels il essaya, d'abord, de produire les signes d'empoisonnement chronique, par des inhalations des vapeurs de benzol. Ayant échoué de cette manière, Selling leur fit des piqûres quotidiennes, et sous-cutanées, d'un mélange, à parties égales, de benzol pur et d'huile d'olive, à la dose de 1 centimètre cube de benzol par kilogramme de poids. Ces animaux furent divisés en trois groupes :

Série I. — Neuf expériences, commençant par un lapin tué vingt-quatre heures après la première injection et se terminant avec un autre tué vingt-quatre heures après la neuvième ;

Série II. — Six expériences dans lesquelles les animaux reçurent de 5 à 10 doses de benzol, et qui

moururent spontanément de deux à cinq jours après la dernière piqûre ;

Série III. — Douze expériences où l'on essaya de créer une aplasie des organes hématopoïétiques, spécialement de la moelle osseuse, après quoi on laissa la régénération se produire pendant des temps variables. On jugeait du degré d'aplasie obtenue, d'après les renseignements fournis par l'examen du sang, et c'est ainsi qu'on n'injectait du benzol que jusqu'à production d'une leucopénie variant de 200 à 800 globules blancs par millimètre cube, la pratique ayant prouvé que c'était là qu'il fallait s'arrêter, car une injection de plus suffisait à déterminer la mort des sujets arrivés à ce degré de leucopénie. Le nombre de piqûres varia de 4 à 9.

Avant de commencer ces trois séries d'expériences, une numération des globules rouges et des globules blancs, ainsi qu'un examen du sang sur lames, furent faits quotidiennement et ceci pendant les trois jours qui devaient précéder les piqûres. Tout animal qui, pendant ces trois jours consécutifs, ne donnait pas des résultats sensiblement égaux, était écarté. Par la suite ces numérations et examens étaient faits toutes les vingt-quatre heures et ceci pendant toute la durée de l'expérience. Les autopsies étaient faites aussitôt que possible après la mort des animaux.

L'état de ces animaux se maintenait, sans altération appréciable, pendant les deux ou trois premiers jours. Ensuite ils devenaient tristes, sans appétit et accusaient une perte de poids. Dans les

cas avancés il y avait de l'émaciation, une instabilité plus ou moins grande, du tremblement, parfois une paralysie des extrémités, des convulsions cloniques et toniques et, enfin, la mort se produisait. Si l'empoisonnement n'était pas poussé aussi loin, le rétablissement était complet.

Modifications du sang circulant

A) *Globules blancs*

a) SÉRIE I. — *Aplasia progressive*. — Dans un tiers des cas il y eut une augmentation initiale du chiffre des globules blancs pendant les premières vingt-quatre heures. Dans les deux autres tiers ce chiffre tomba dès la première piqûre, la chute étant, en moyenne, de 2.200 leucocytes par millimètre cube. Dans la totalité des cas le nombre des globules blancs tomba décidément à partir du deuxième jour et cette leucopénie, au fur et à mesure des injections, s'accroissait d'une façon progressive, et continue, jusqu'à se manifester par l'absence complète de tout leucocyte dans la cellule de l'hématimètre (voir fig. I et II).

La figure II représente les chiffres moyens de leucocytes trouvés au jour le jour, dans l'ensemble des cas de cette série. Dans la figure III on peut voir le pourcentage de la perte moyenne des globules blancs. Ce graphique montre que cette perte est de plus de 50 o/o, vingt-quatre heures après la deuxième injection, de 70 o/o le lendemain de la troisième piqûre

et de plus 80 o/o vingt-quatre heures après la quatrième dose de benzol. Après ce jour-là la perte progresse moins rapidement mais d'une façon continuelle, jusqu'à atteindre un chiffre tout proche de 100 o/o vers le dixième jour.

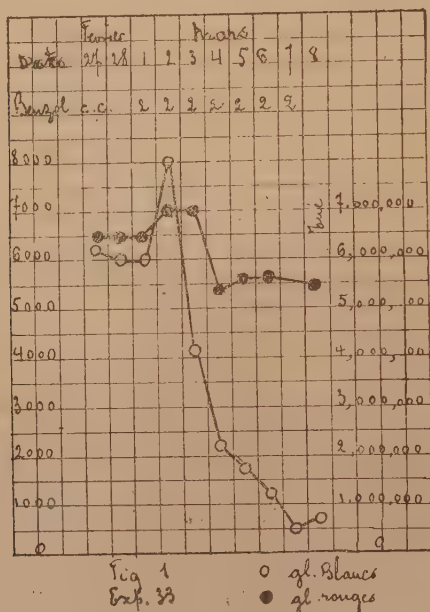


Fig. I. — Série I. Aplasie progressive.

b) SÉRIE II. — *Cas mortels*. — Dans les cas de cette série la leucopénie, très prononcée quand on arrêta les piqûres (de 40 à 720 gl. blancs par mmc.) continua de s'accroître, ou resta au même niveau jusqu'au moment de la mort (voir fig. IV).

c) SÉRIE III. — *Aplasie régressive*. — Chez la plupart des animaux de cette série, le nombre des globules blancs se releva, aussitôt après la cessation

des piqûres, pour retomber de nouveau, et ce n'est qu'après cette chute transitoire que l'ascension devint lentement mais continuellement progressive (voir fig. V). Cependant chez quelques sujets le taux des globules blancs resta bas pendant quelques jours,

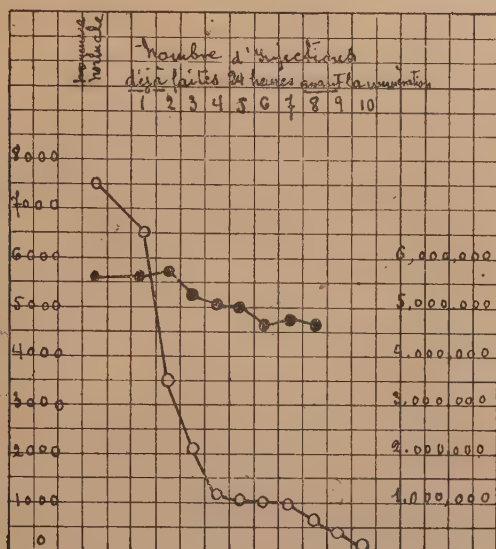


Fig. 2

Fig. II. — Moyennes de la diminution quotidienne des gl. blancs et des gl. rouges. — Série I.

tandis que chez d'autres il se releva aussitôt et rapidement. Ces différences, individuelles, s'expliquent par la quantité, variable d'un sujet à l'autre, de poison circulant dans le sang au moment de la cessation des piqûres.

B) Formule leucocytaire

Le tableau I représente la formule leucocytaire d'un lapin de la série I (aplasie progressive) faite au jour

le jour et précédée de la moyenne trouvée avant le commencement des piqûres.

Le tableau II se rapporte à un sujet de la série III (aplasie régressive).

Le fait marquant, dans ces formules, est la varia-

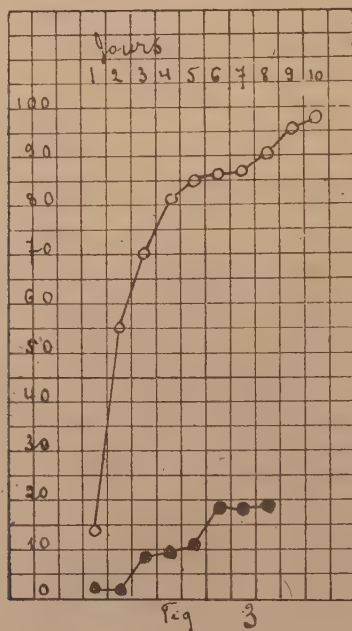


Fig. III. — Pourcentages des diminutions quotidiennes des gl. blancs et des gl. rouges. — Série I.

tion, en sens inverse, du pourcentage des polynucléaires et des mononucléaires, ce qui prouve, d'une façon évidente, que les premiers sont bien plus sensibles que les seconds à l'action toxique du benzol, et que les différents tissus leucopoïétiques ne sont pas, non plus, atteints au même degré.

C) Globules rouges

La première piqure est suivie, généralement, d'une augmentation du nombre d'hématies (voir figures I et IV). Après la seconde il peut y avoir une nouvelle

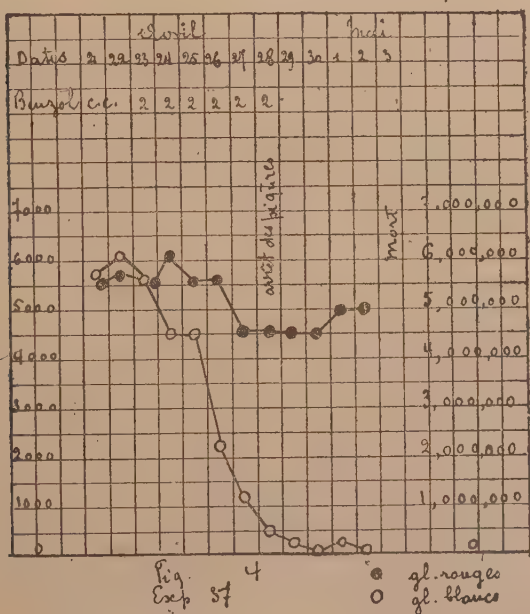


Fig. 1V. — Série II.

augmentation, mais à partir de la troisième il se produit une chute qui ramène leur nombre au taux normal, ou à un niveau même un peu plus bas. Avec des petites fluctuations, cette perte s'accroît les jours suivants, mais elle n'est pas du tout comparable à celles des globules blancs ; car c'est à peine si, après huit jours de traitement, on constate une perte de 18 o/o (voir fig. III) alors qu'à la même

période, celle des globules blancs, est de 92 o/o. Par contre après l'arrêt des piqûres (fig. V) le taux des leucocytes se relève plus vite que celui des hématies.

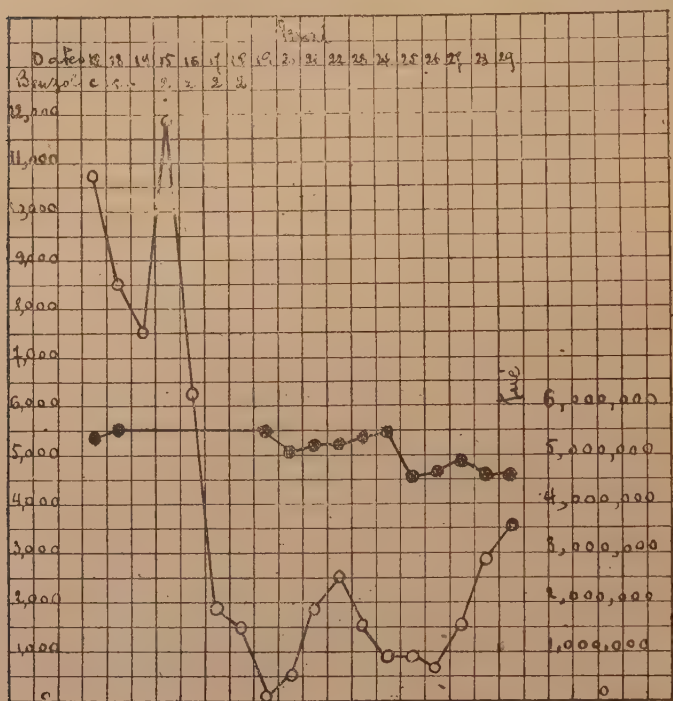


Fig. 5
Exp. 44

● gl. rouges
○ gl. blancs

Fig. V. — Série III. Aplasie régressive.

RÉSUMÉ DES CONSTATATIONS FAITES DANS LE SANG

I. — « Consécutivement à l'administration du benzol il se produit une disparition rapide des globules blancs dans le sang périphérique, disparition qui est précédée, dans quelques cas, d'une augmentation

TABLEAU I

Formule leucocytaire d'un lapin tué après la huitième injection.

EXP. 35. SÉRIE I. *Aplasie progressive.*

	Normal	Nombre d'injections				
		2	3	4	5	6
Polynucléaires neutrophiles.....	44.—	58.—	54.—	36.—	1.—	9.—
— éosinophiles.....	2.4	2.—	1.—	0.—	0.—	0.—
— basophiles.....	0.4	0.8	0.—	0.—	0.—	0.—
Petits lymphocytes.....	43.2	32.4	35.—	61.—	86.—	74.—
Grands ».....	0.4	0.8	1.—	0.—	1.—	8.—
Grands monos ; formes de transition.....	8.8	5.2	8.—	0.—	10.—	5.—
Non classifiés.....	0.8	0.8	1.—	1.—	2.—	4.—
Leucocytes par mm. cube.....	7.000	3.800	1.560	1.000	360	840

TABLEAU II

Formules leucocytaires faites après cessation des piqûres. Quatre injections avaient été faites.

EXP. 44. SÉRIE III. *Aplasie régressive.*

	Normal	Jours de rétablissement									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Total des leucocytes.....	9.000	280	440	1.880	2.480	1.520	840	720	1.720	2.800	3.400
Polynucléaires neutrophiles	54.—	25.—	15.—	53.2	82.—	48.—	43.5	8.—	24.—	40.—	42.—
— éosinophiles.....	4.6	0.—	0.—	0.4	0.4	0.—	0.5	0.—	0.—	0.8	0.—
— basophiles...	3.7	0.0	0.—	0.—	0.—	0.—	1.—	1.—	1.2	0.—	1.6
Petits lymphocytes.....	33.—	68.—	76.—	38.—	14.8	13.6	47.—	74.—	62.4	53.2	47.2
Grands lymphocytes.....	0.7	1.—	4.—	1.6	1.2	1.2	1.5	0.—	1.6	1.2	1.6
Grands monos et F de T...	3.6	5.—	2.—	4.—	0.4	3.2	5.—	15.—	10.—	4.8	8.—
Non classifiés.....	0.4	1.—	3.—	2.8	0.4	3.6	1.—	2.—	0.8	0.—	0.—
Myelocytes neutrophiles...	0.—	0.—	0.—	0.—	0.8	0.4	0.5	0.—	0.—	0.—	0.—
Normoblastes.....	0.—	0.—	0.—	0.—	1 cel.	0.—	0.—	0.—	1 cel.	3 cel.	0.—

initiale du nombre des leucocytes. Pratiquement, dans les cas plus avancés, il ne persiste plus aucune cellule blanche. »

Ce phénomène peut être expliqué : 1° par l'accumulation des leucocytes dans les organes profonds (Nous verrons plus tard, que c'est à cette conclusion qu'était arrivé Pappenheim qui, dans un premier travail sur ce sujet, prétendait que le benzol, ne produisait, par le mécanisme ci-dessus, qu'une leucopénie apparente) ; 2° par la mort des globules blancs et l'absence de régénération.

La première hypothèse est fausse. La leucopénie est générale et réelle. Pappenheim lui-même en a convenu. Il faut, donc, admettre la seconde. Nous verrons que l'absence de reproduction est due à la destruction, plus ou moins complète, des organes leucopoïétiques, dont l'aplasie persiste pendant toute la durée de l'administration du benzol, et à un degré qui est en rapport avec la dose de toxique injectée. Faut-il admettre, aussi, une action directe du benzol sur les leucocytes adultes, ou bien disparaissent-ils par mort naturelle ?...

Les expériences de Nakanishi permettent de répondre à cette question. Réchauffant du sang conservé pendant deux semaines, dans de la glace, cet auteur a constaté que des leucocytes, en nombre considérable, restaient encore vivants au bout de ce temps-là, comme le prouvait la persistance de leurs mouvements amiboïdes. Il est, par conséquent, difficile d'admettre que, dans les observations de Selling,

75 o/o des leucocytes soient morts, au bout de trois jours, de mort naturelle.

Ces expériences, d'un côté, et, de l'autre, l'altération des leucocytes que l'on constate sur les lames colorées, attestent que le benzol s'attaque aux globules blancs adultes, du sang circulant, aussi bien qu'à leurs organes de régénération.

II. — « Les formules leucocytaires montrent une réduction plus grande du nombre des polynucléaires que de celui des mononucléaires ». Ceci s'explique, nous en verrons bientôt la preuve anatomique, par le fait que la moelle osseuse est plus atteinte, par le benzol, que les organes lymphoïdes.

III. — « Les cellules rouges sont bien moins touchées que les blanches ». En général leur diminution est peu accusée, relativement, et la perte moyenne observée, au bout d'une semaine, a été de 17 à 18 o/o. Cette perte pourrait très bien s'expliquer par la mort naturelle des hématies, en l'absence de régénération, car, d'après Grawitz, la vie d'un globule rouge est de trois à quatre semaines, ce qui produirait un déchet de 25 à 33 o/o au bout de sept jours.

Cette diminution si peu marquée du nombre d'érythrocytes, en l'absence presque complète de toute régénération, tend à prouver que la vie des hématies est relativement longue, et que le benzol n'a pas beaucoup d'action sur les globules rouges adultes. Cependant cette action a été indiscutable dans quelques cas, peu nombreux du reste, où la diminution du nombre d'hématies a été plus marquée qu'habi-

tuellement. Après cessation des injections, les globules rouges reviennent aux taux normal plus lentement que les globules blancs.

DONNÉES ANATOMIQUES

I. Moelle osseuse ; II. Ganglions lymphatiques ; III. Appendice cœcal ; IV. Rate ; V. Autres organes

I. — Moelle osseuse

a) SÉRIE I

Aplasie progressive

La moelle du lapin tué vingt-quatre heures après la première piqure était le siège d'une hyperplasie marquée, qui affectait tous les éléments, à peu près uniformément. Les grands lymphocytes et les myéloblastes étaient nombreux. Partout on voyait de nombreuses figures de caryocinèse.

Chez le lapin tué vingt-quatre heures après la seconde injection l'hyperplasie de la moelle osseuse était encore plus marquée, s'étant généralisée à toute l'épaisseur de l'organe. (Dans l'expérience précédente elle était localisée à la périphérie de la moelle dont le centre était occupé presque exclusivement par des cellules graisseuses). Cependant les figures de mitose étaient moins nombreuses et beaucoup de cellules montraient, déjà, des signes avancés de caryolyse et de caryorrhexis.

Dans les expériences consécutives de cette première série, au fur et à mesure que le nombre de piqures augmentait, les signes d'hyperplasie se voyaient de moins en moins, tandis que ceux de destruction étaient de plus en plus fréquents.

C'est ainsi que chez le lapin tué quelques heures après la neuvième injection, la moelle était presque complètement aplastique : même les polynucléaires neutrophiles, les plus

résistants, y avaient disparu. Les vaisseaux, dilatés, étaient pleins de globules rouges, d'apparence normale, parmi lesquels on apercevait de très rares lymphocytes et pas un seul polynucléaire.

Dans le réticulum, qui était œdémateux, en outre des cellules connectives et endothéliales, on trouvait des petits lymphocytes et des polyblastes qui, eux, paraissaient plus nombreux qu'à l'état normal. (1) Les auteurs ne sont pas d'accord quant à l'origine de ces cellules. Sont-elles des constituants normaux de la moelle osseuse, rendus plus visibles par la destruction des éléments parenchymateux?... Sont-elles dues à la prolifération des éléments normaux de la moelle?... Dérivent-elles des clasmatoctes?... Ou bien, dérivent-elles des lymphocytes du sang et auraient-elles la même origine que les cellules similaires que l'on trouve dans les processus inflammatoires chroniques?... Cette dernière possibilité est la plus vraisemblable.

Quoi qu'il en soit le point de principal intérêt pour le moment est que, dans l'empoisonnement chronique par le benzol, les petits lymphocytes et les polyblastes, quelle qu'en soit la source, sont les plus résistants parmi tous les éléments parenchymateux. Ils persistent et, apparemment au moins, augmentent en nombre, alors que toutes les autres cellules de la moelle osseuse ont déjà disparu presque complètement.

SÉRIE III

Aplasie régressive

Expérience n° 38. — Dix injections; tué soixante-douze heures après la dernière. L'effet du poison était mis en évi-

1. Ces *petits* lymphocytes sont tout à fait pareils à ceux que l'on trouve dans le sang normal. Les polyblastes sont, d'après la description que Selling en donne, ce que d'autres auteurs appellent les cellules de Türk, et que Dominici désigne sous le nom de myélocyte basophile homogène.

dence par l'œdème, l'hyperhémie et l'aplasie de la moelle osseuse, aplasie qui était presque complète au centre. A la périphérie, par contre, on trouvait des cellules parenchymateuses qui formaient des groupes et des ilots bien distincts et nettement circonscrits.

Expérience n° 50. — Cinq injections ; tué six jours après la dernière. On voyait encore de larges espaces où la moelle osseuse était presque aplastique et où l'on trouvait, seulement, des lymphocytes et des polyblastes, en plus des cellules fixes. Les ilots précédents, toujours aussi nettement circonscrits, étaient plus nombreux et se composaient, généralement, soit de globules rouges nucléés, de tout âge, soit de granulocytes. Ces nids cellulaires étaient, pour la plupart, en contact immédiat avec la paroi d'un capillaire, ou d'une veinule, le long desquels ils s'étendaient quand ils ne s'en séparaient pas à angle droit. Mélangés à ces ilots, on trouvait quelques nids, peu nombreux, de grands lymphocytes et de mégacaryocytes. Tous ces nids montraient d'abondantes figures caryocinétiques. Il y avait, en plus, des cellules isolées, un peu partout.

	Gl. Bl.	Gl. R.
Avant les piqûres....	8.500	5.000.000
Arrêt des piqûres....	800	4.280.000
Jour de la mort.....	1.080	4.380.000

Expérience n° 51. — Huit piqûres ; tué cinq jours après la dernière. Hyperhémie, œdème, absence presque complète de cellules graisseuses. La répartition des cellules en ilots était, encore typique. Ces nids étaient bien plus nombreux à la périphérie de la moelle osseuse, et plus grands que dans l'expérience n° 50. Là où ils étaient très proches, ils se reliaient, les uns aux autres, par des cordons cellulaires, qui formaient un filet irrégulier. La plupart des ilots étaient érythroblastiques et composés d'éléments d'âges différents avec prédominance de normablastes. Les mégacaryocytes étaient relativement abondants, tandis que les poly-

blastés paraissaient moins nombreux. Partout des figures de mitose.

	Gl. Bl.	Gl. R.
Avant les piqûres.....	9.500	4.700.000
Arrêt des piqûres.....	640	3.745.000
Jour de la mort.....	1.120	3.168.000

Expérience n° 46. — Tué huit jours après la cinquième piqûre. La régénération était bien plus avancée que précédemment. On apercevait encore de petites zones aplastiques mais les éléments parenchymateux étaient beaucoup plus abondants que dans les cas antérieurs ; on les trouvait sous forme :

1° de grands ilots, comprenant plusieurs centaines de cellules ;

2° de cordons anastomotiques, formant un filet s'irradiant de la périphérie vers le centre de la moelle ;

3° de petits nids, parsemés çà et là ;

4° de cellules isolées.

Les premiers (1°) étaient composés, presque exclusivement, de granulocytes. Plutôt qu'un îlot plein, chacun d'eux constituait un grossier filet, disposition qui était due à la tendance qu'ont les cellules de pousser le long des parois des capillaires. Apparemment la poussée se fait de la périphérie vers le centre de la moelle, car là où le développement était moins avancé, les cordons étaient localisés, exclusivement, dans la zone périphérique, ayant souvent un de leurs bouts en contact immédiat avec la capsule de la moelle. Les mégacaryocytes étaient très abondants, et nombreuses les figures de caryocinèse.

	Gl. Bl.	Gl. R.
Avant les piqûres.....	3.000	4.800.000
Arrêt des piqûres.....	720	3.900.000
Jour de la mort.....	720	4.000.000

Expérience n° 47. — Tué sept jours après la huitième piqûre :

Aspect anatomique similaire à celui de l'expérience pré-

cédente, mais plus hyperplastique. Il persistait, encore, des zones presque aplastiques, chacune d'elles étant centrée par une artère de calibre moyen. Toutes les sections d'artères, vues dans les coupes, étaient entourées de ces zones concentriques d'aplasie.

	Gl. Bl.	Gl. R.
Avant les piqûres	6.500	5.700.000
Arrêt des piqûres	720	5.223.000
Jour de la mort	720	3.504.000

Expérience n° 44. — Tué onze jours après la quatrième piqûre. Hyperplasie très marquée. Abondance de toutes sortes de cellules parenchymateuses, qui remplissaient, pour ainsi dire, toute la moelle. Cependant on trouvait encore, autour de deux artères, deux zones d'aplasie assez prononcée.

	Gl. Bl.	Gl. R.
Avant les piqûres. ..	10.000	5.000.000
Arrêt des piqûres....	280	5.130.000
Jour de la mort.....	3.400	4.144.000

Expérience n° 41. — Tué quinze jours après la neuvième piqûre.

Ici l'on voyait une image d'extrême hyperplasie, les cellules étant serrées les unes contre les autres dans toute l'étendue de la coupe. Prédominance de polynucléaires et de normoblastes.

	Gl. Bl.	Gl. R.
Avant les piqûres....	6.000	5.600.000
Arrêt des piqûres....	520	5.616.000
Jour de la mort.....	5.920	5.672.000

Résumé général des constatations anatomiques faites dans la moelle osseuse des lapins soumis à l'action du benzol. Considérations qui s'en dégagent.

Une série de piqûres de benzol provoque la destruction, des cellules spécifiques de la moelle. Une extrême aplasie peut en résulter.

Le benzol se comporte comme un agent stimulant en même temps que destructif et c'est ainsi que, dans les cas de la série I, l'hyperplasie et la destruction cellulaire sont associées constamment. Tout d'abord la première l'emporte. Il en résulte, que le nombre d'éléments parenchymateux augmente rapidement, cette augmentation étant due, surtout, à la prolifération des cellules hautement différenciées. Les formes plus jeunes, myéloblastes et mégakaryoblastes, sont moins affectées.

Dans ces moelles hyperplastiques la destruction est déjà bien marquée, pourtant, dès la fin de la seconde journée et, à partir de ce moment, la quantité de cellules atteintes augmente au fur et à mesure du nombre de piqûres. Ces cellules disparaissent, graduellement, laissant apparaître de larges espaces de réticulum œdémateux, parsemé de capillaires dilatés, entre les plus résistantes. Celles-ci disparaissent à leur tour, et après la neuvième injection, la moelle présente un aspect d'aplasie presque complète.

Toutes les cellules parenchymateuses de la moelle sont touchées par le toxique. Les polynucléaires qui, d'après leur aspect, paraissent moins dégénérés que les autres (érythroblastes, granulocytes, mégacaryocytes) disparaissent, pourtant, très rapidement de la moelle où les myélocytes neutrophiles prédominent, pour cette raison, pendant les premiers stades.

Dans toutes les coupes de la série progressive on

a trouvé un nombre considérable de petits lymphocytes et de polyblastés, disséminés dans le réticulum. On ne put déterminer si ces cellules étaient des constituants normaux de la moelle, ou bien si elles y étaient venues des vaisseaux. Quelle qu'en soit la source, elles ont montré une bien plus grande résistance au poison que les éléments parenchymateux habituels, et c'est ainsi qu'après que tous ceux-ci avaient disparu, elles, non seulement persistaient mais, apparemment au moins, augmentaient de nombre.

Le processus de régénération commence après la cessation des piqûres et se termine par le retour à l'état normal de la moelle. Ce processus débute plus ou moins tôt : 1° d'après la quantité de cellules encore intactes au moment de l'arrêt des injections et 2° d'après la quantité de benzol encore en circulation, en ce moment-là.

Dans les premiers stades de la régénération les cellules apparaissent, dans le réticulum aplastique, sous forme de groupes ou d'îlots bien circonscrits, extravasculaires et, le plus souvent, en contact avec la paroi d'un capillaire. Ces groupes sont composés d'érythroblastés, de granulocytes, ou de grands lymphocytes, mais les nids érythroblastiques sont les plus nombreux. L'espèce cellulaire ne varie pas une fois que la prolifération a commencé. Chacun de ces nids est, par conséquent, une culture pure soit de lymphocytes, soit d'érythroblastés ou bien de granulocytes.

Entre ces groupes on voit des cellules isolées, de type varié, ainsi que des petits lymphocytes et des polyblastes.

En plus des précédents ilots, on a pu constater un autre mode de régénération, dans lequel des cordons cellulaires s'avancent de la périphérie vers le centre de la moelle, en suivant les vaisseaux.

Tout le long du processus de régénération, soit isolément, soit en groupes distincts, on trouve des mégacaryocytes de tout âge, depuis les formes les plus jeunes jusqu'aux cellules adultes, montrant, souvent, des figures de mitose.

Dès les premiers stades les cellules les plus différenciées (polynucléaires, myélocytes et normoblastes) prédominent sur les éléments plus jeunes (grands lymphocytes, myéloblastes et mégalo-blastes) qui, pourtant, sont relativement abondants. Au fur et à mesure que la prolifération progresse, la proportion de ces derniers diminue de plus en plus.

Par la suite le processus de régénération ne fait que s'accroître, et, de dix à dix-huit jours après la cessation des piqûres, la moelle a non seulement récupéré son contenu normal mais elle est devenue hyperplastique et est bourrée de cellules depuis la périphérie jusqu'au centre. Ce processus a lieu même quand l'aplasie expérimentale a atteint un degré très avancé.

Nous venons de dire que les premiers stades de ce processus de régénération sont caractérisés par la formation de nids, ne contenant chacun d'eux qu'un

seul type cellulaire (lymphocytes, érythroblastes ou granulocytes). Quel est l'origine de ces ilots, dans cette moelle aplastique ou presque?... Dérivent-ils, chacun d'eux, d'une cellule-mère différente, ou bien d'une cellule-mère commune à tous les groupes?... Et, dans ce cas, quelle est l'origine et la nature de cette cellule-mère?...

Il ne peut pas être affirmé que tout élément a disparu de la moelle avant le début de la régénération. Quelques cellules parenchymateuses, encore capables d'activité caryocinétique, survivent, probablement, dans chaque cas, et la persistance de ces cellules pourrait nous expliquer l'origine des ilots granulocytiques et érythroblastiques, ou tout au moins, de quelques-uns de ces ilots. Mais dès le stade le plus jeune de ce processus, soit isolés, soit en groupes, on peut voir un grand nombre de grands lymphocytes. D'où proviennent-ils?... Dans la moelle normale on ne trouve, relativement, que peu de ces cellules, qui, pendant l'administration du benzol, dégénèrent à l'instar des autres types cellulaires. On peut, donc, en déduire qu'ils doivent être très rares lors de l'arrêt des piqûres. Par conséquent il est difficile d'admettre que ces quelques macrolymphocytes survivants soient la seule origine des nombreux grands lymphocytes que l'on remarque dès le début de la régénération.

Quelle autre source reste-t-il?... Les cellules fixes (tissu connectif et endothélium) peuvent être écartées car à aucun moment elles n'ont montré aucun signe

ni d'activité caryocinétique, ni de transformation.

Il en est de même des clasmatoctes. Il résulte, en effet, des constatations de Selling (exp. n° 39) que, dans les cas d'aplasie marquée, les cellules que l'on peut classer sous cette dénomination ne sont présentes qu'en petit nombre et ne montrent aucun signe de multiplication.

Il nous reste et les *petits* lymphocytes et les polyblastos qui se voient en nombre considérable dans toutes les coupes de la série progressive. Selling ne se prononce pas quant à leur origine. Mais qu'il s'agisse d'éléments parenchymateux persistants, ou bien qu'ils dérivent des petits leucocytes du sang circulant, il reste acquis que ces cellules sont les plus résistantes de toutes celles de la moelle, car on en trouve relativement beaucoup quand toutes les autres ont déjà disparu. Il est donc vraisemblable, et même probable, qu'elles jouent le principal rôle dans ce processus de réparation, en se transformant en grands lymphocytes, ce qui expliquerait que l'on puisse trouver une grande quantité de ces dernières cellules dès le début de cette régénération. Ces grands lymphocytes se transformeraient, ultérieurement, en érythrocytes et en granulocytes.

Les mégacaryocytes ont la même origine, vraisemblablement. Ces cellules, très sensibles à l'action du benzol, disparaissent très rapidement de la moelle, et ce n'est pas le petit nombre d'entre elles, que l'on remarque dans les coupes aplastiques, qui auraient pu donner naissance à la considérable quantité de

mégacaryocytes que l'on observe dès les premiers jours de la réparation.

Selling arrive, ainsi, à la même conclusion que Maximow, Saxer, Dominici, Pappenheim, Wolff, et autres auteurs, qui admettent que toutes les cellules du sang ont la même cellule-mère, le grand lymphocyte, appelée, aussi, cellule originelle, cellule primordiale, macrolymphocyte, gonocyte, etc. Ces grands lymphocytes proviennent, en partie, de la régression des petits lymphocytes qui persistent dans la moelle rendue presque aplastique par le benzol mais, pour leur plus grande part, ils doivent dériver, nous semble-t-il, des lymphocytes du sang circulant, et nous basons notre opinion sur la topographie des nids cellulaires déjà décrits. Ces nids-là, on se le rappellera, se trouvent toujours en contact avec la paroi d'un capillaire ou d'une veinule. Il est donc logique d'admettre que les cellules-mères de chacun de ces îlots s'est échappée, par diapédèse, des vaisseaux que ces nids entourent de toutes parts.

II. — Ganglions lymphatiques

Les piqûres de benzol produisent une destruction des leucocytes, aussi bien dans les follicules que dans les cordons médullaires des ganglions lymphatiques. Ces cellules y montrent, moins de vingt-quatre heures après la première piqûre, des signes évidents de caryolyse et de caryorrhexis.

Après la troisième piqûre, le contenu des folli-

cules diminue d'une façon sensible. Au fur et à mesure de la disparition des lymphocytes, le réticulum se rétracte, ce qui se traduit par un élargissement des sinus. Si la série des piqûres se prolonge, les lymphocytes deviennent de moins en moins nombreux et, à la fin, seul le réticulum reste pour indiquer la place antérieurement occupée par les follicules. Les cordons médullaires sont moins atteints que la zone folliculaire. Mais l'atteinte des ganglions n'est pas uniforme et, même dans les degrés les plus avancés d'aplasie, quelques-uns des follicules contiennent un nombre considérable de lymphocytes.

Après la cessation des piqûres la régénération commence graduellement. Dans les ganglions les plus aplastiques elle apparaît, vers le troisième ou quatrième jour, sous forme de groupes compacts, situés à peu près dans le centre des follicules. Ces groupes croissent en nombre et en dimensions et vers le dixième ou quinzième jour la régénération est complète. Mais parfois celle-ci est impossible à cause de la sclérose de la capsule, des cordons et des follicules, due à l'action irritante du poison. Dans l'ensemble, cependant, les altérations des ganglions sont moins marquées que celles de la moelle osseuse.

III. — Appendice cæcal

Le tissu lymphatique de l'appendice est formé par de grands follicules qui remplissent presque toute la

sous-muqueuse. Les changements subis par ce tissu, à la suite de l'empoisonnement chronique par le benzol, ressemblent énormément à ceux déjà décrits au sujet des ganglions. Ils consistent en un processus destructif qui conduit à une aplasie avancée, qui est suivie, tout de même, de complète régénération.

Dès la première piqûre on peut voir beaucoup de lymphocytes altérés. Leur nombre diminue au fur et à mesure des piqûres. Le réticulum devient proéminent et toute la sous-muqueuse se rétracte. A mesure que les lymphocytes disparaissent ils sont, en partie, remplacés, dans le réticulum, par de grands mononucléaires pigmentés ou non. Entre ces cellules pigmentées ou non, on trouve toutes les transitions. Les premières sont tout à fait identiques à celles de l'appendice normal et le remplissage du réticulum, par ces cellules, ne représente pas une invasion de l'appendice par des éléments qui lui sont étrangers, mais la prolifération d'une des variétés des cellules qu'il contient normalement. Pendant que ces changements ont lieu dans la sous-muqueuse, les lymphocytes de la muqueuse diminuent aussi en quantité.

Après neuf injections la plupart du tissu lymphatique a été détruit et seuls quelques groupes disséminés de lymphocytes persistent. La sous-muqueuse est réduite, alors, à une faible fraction de son épaisseur normale. Cependant le processus de régénération est évident de trois à quatre jours après l'arrêt des piqûres et la réparation est complète de sept à dix jours plus tard.

IV. — Rate

Les altérations produites dans cet organe, par le benzol, sont semblables à celles trouvées dans les ganglions et dans l'appendice. Elles consistent dans une disparition graduelle des éléments parenchymateux pouvant se terminer par une aplasie presque absolue, suivie tout de même, si la dose de benzol n'est pas mortelle, de régénération complète.

Dans les animaux de la troisième série (aplasie régressive) tués de onze à dix-neuf jours après la dernière piqûre, on a constaté une métaplasie myéloïde de la rate, caractérisée par la présence d'éléments normaux de la moelle osseuse, à savoir : des myélocytes neutrophiles et éosinophiles ; des normoblastes et des mégacaryocytes. Les myélocytes, soit isolément, soit par petits groupes, se trouvaient mélangés aux éléments normaux de la pulpe et des sinus, tandis que les mégacaryocytes et les normoblastes étaient à l'intérieur de ces derniers. Les corpuscules de Malpighi n'étaient pas affectés par ce processus et, dans quelques cas seulement, ce n'est qu'à la périphérie des follicules que l'on trouve un ou deux myélocytes.

Cette métaplasie myéloïde de la rate a été trouvée, ces dernières années, dans des cas assez nombreux et variés : anémie pernicieuse ; leucémie myéloïde ; graves anémies secondaires, aussi bien chez l'homme que, après expérimentation, chez l'animal ; graves maladies infectieuses ; tumeurs de la moelle

osseuse ; et même dans la leucémie lymphatique.

Les auteurs sont divisés quant à l'origine de ces cellules. Tout d'abord on crut qu'il s'agissait de cellules qui, expulsées prématurément de la moelle osseuse, étaient retenues dans la rate, comme dans un filtre, où elles parachevaient leur développement. Plus tard on remarqua, cependant, quelques cas où la présence d'éléments myéloïdes dans la rate ne s'accompagnait pas du même fait dans le sang. D'autres fois (Dominici ; Sternberg, etc.) on trouva des cellules similaires dans la rate normale.

Ces constatations firent naître la théorie du développement autochtone de ces éléments myéloïdes, soit au dépens de cellules préexistantes du même type, soit par transformation ou différenciation d'une cellule-mère (grand lymphocyte) dans la pulpe splénique. Les observations de Selling sont à l'appui de cette théorie, le nombre de cellules jeunes (myélocytes, normoblastes) trouvés dans le sang, étant vraiment trop peu élevé.

Du reste cette métaplasie ne paraît pas jouer un rôle très important. En effet Weiskotten, Schwartz et Steensland ont fait des expériences comparatives en injectant du benzol à des lapins normaux et à des lapins splénectomisés et ils ont constaté que la régénération du sang se faisait aussi vite chez les derniers que chez les premiers.

V. — Autres organes

Le foie et les reins montrent, souvent, des signes

de dégénérescence graisseuse, à des degrés variés. En plus, dans quelques cas, on trouve quelques hémorragies dans les poumons ou dans la paroi du tube digestif.

Résumé général des conclusions de Selling

1° Le benzol est un puissant leucotoxique. Il détruit les cellules blanches du sang et les cellules parenchymateuses des organes hématopoïétiques ;

2° Le tissu myéloïde est plus touché que le lymphoïde et, en rapport avec ceci, les polynucléaires du sang sont bien plus affectés que les mononucléaires. Le tissu érythroblastique de la moelle est détruit, aussi, mais les globules rouges adultes sont relativement peu atteints ;

3° Par des piqûres répétées de benzol, les tissus ci-dessus peuvent être rendus presque complètement aplastiques ;

4° Si on cesse en ce moment-là les piqûres, un processus de régénération commence dans les trois à quatre jours qui suivent. Ce processus aboutit, dans les dix à vingt jours, à une réparation complète de ces tissus. Au fur et à mesure que la régénération progresse, le sang reprend son aspect normal ;

5° Ce processus régénératif de la moelle osseuse débute par la formation de petits îlots, bien circonscrits, composés de grands lymphocytes, de granulocytes ou d'érythroblastes. Dans chaque nid, une fois

que la différenciation cellulaire est faite, le type cellulaire se maintient constamment, quel que soit ce type : érythroblastique ou granulocytaire. Ces flots s'accroissent en nombre et en dimensions, se fusionnent et finissent par remplir le réticulum. Dans les premiers stades les cellules plus jeunes (myéloblastes et mégaloblastes) sont relativement abondantes. Plus tard elles paraissent beaucoup plus rares par rapport aux cellules hautement différenciées ;

6° Les polynucléaires neutrophiles de la *moelle*, si on juge d'après leur aspect, sont plus résistants à l'action du benzol que les grands lymphocytes, les myélocytes, les érythroblastes et les mégacaryocytes. Mais plus résistants qu'eux sont les *petits* lymphocytes et les polyblastes. Ces deux types de cellules sont vus dans la moelle après que tous les autres éléments en ont disparu. Il n'a pas été possible de dire s'ils dérivent des petits lymphocytes du sang circulant, ou bien s'ils forment partie de la moelle normale, mais, quelle que soit leur source, ils paraissent jouer, ces petits lymphocytes et polyblastes, un rôle très important dans le processus de régénération. Ce rôle consisterait dans leur transformation en grands lymphocytes qui, à leur tour, se transformeraient, ultérieurement, en granulocytes, érythroblastes et mégacaryocytes.

7° Pendant les dernières phases de la régénération toutes les variétés de cellules myéloïdes ont été trouvées dans la rate. Elles y sont, cependant, très peu nombreuses comparativement à celles que l'on voit

dans la moelle hyperplastique des cas correspondants. Par conséquent il ne semble pas que cette métaplasie puisse jouer un rôle important dans le processus de régénération ; c'est ce qui découle des expériences de Weiskotten, Schwartz et Steensland. Il y a tout lieu de croire que ce tissu myéloïde de la rate est autochtone ;

8° Beaucoup des normoblastes trouvés dans la rate, dans ces cas d'hyperplasie, montraient des figures qui ne peuvent être interprétées que comme une migration *active* du noyau. La conversion des érythroblastes en hématies, par ce procédé, doit par conséquent, être admise comme un processus physiologique.

Les conclusions du remarquable travail de Selling ne furent pas admises universellement.

En 1902, Lehemann fit faire des inhalations des vapeurs de benzol, de xylol et de toluol à des chiens, des chats et des lapins et constata des signes généraux d'intoxication, plus ou moins graves. Chez les animaux empoisonnés par le benzol, il fit examiner le sang sans y trouver des altérations dignes d'être mentionnées, sauf un ralentissement de la coagulation.

En 1913, Pappenheim publia des expériences sur l'action du benzol chez les lapins, faisant noter que ce médicament, très dangereux, donne lieu à des lésions parenchymateuses diffuses et à des foyers nécrotiques dans le foie et dans les reins. Il ajoutait que la leucopénie produite par le benzol n'est qu'apparente et due à l'accumulation des globules blancs dans les reins, la rate, les poumons et spécialement dans le foie, dont il aurait trouvé les capillaires, dilatés, farcis de polynucléaires.

Sohn, dans la même année, émit des doutes quant à l'action leucotoxique du benzol et considérait, comme l'auteur précédent, que la diminution des globules blancs n'était pas réelle. Il se basait sur le fait suivant : ayant soumis des individus leucémiques et non leucémiques à l'action du benzol, il ne trouva

pas d'augmentation dans l'élimination de l'acide urique. Mais ses expériences n'avaient porté que sur trois jours.

Les conclusions de Sohn furent formellement contredites par Dori, qui a trouvé une augmentation de la quantité de créatinine et d'azote total, chez un leucémique myéloïde, qu'il avait traité avec du benzol pendant un temps suffisamment long.

En février 1904, Bianchi publia le résultat de ses expériences, d'où il découlait que le benzol produit chez les lapins une leucopénie réelle, car jamais il n'avait vu, dans les capillaires des organes profonds, l'accumulation de leucocytes dont il a été déjà fait mention.

Un peu plus tard, Pappenheim a publié une nouvelle série d'expériences dont le résultat n'est plus d'accord avec ses premières conclusions. Cette fois-ci, il n'a pas trouvé l'accumulation des leucocytes dans les viscères, précédemment décrite par lui-même. Il admit alors, que la leucopénie constatée était plus qu'apparente et en rapport avec l'atrophie de la moelle osseuse et avec l'atrophie moins marquée, quoique assez prononcée encore, de la rate et du système lymphatique. *Mais d'après lui cette atrophie et la leucopénie consécutive ne sont pas constantes.* Dans cette série il a trouvé, de nouveau, de graves lésions parenchymateuses des reins, et des foyers de nécrose dans le foie.

Bianchi voulant mettre la question tout à fait au point entreprit, alors, une nouvelle série d'expé-

riences, conduites avec une rigueur et une méthode très scientifiques.

Il se servait de benzol pur, cristallisable, C^6H^6 , d'un poids spécifique égal à 0,883 et bouillant à 79°5. Il a essayé la voie endo-veineuse sans résultat. Les animaux mouraient instantanément, présentant des phénomènes d'irritation du système nerveux. De nombreux infarctus pulmonaires furent constatés à l'autopsie. Force lui fut de n'employer que la voie sous-cutanée où il injectait 1 centimètre cube de benzol par jour et par kilo de poids, soit pur, soit mélangé à parties égales d'huile d'olive,

Les animaux les plus appropriés à ce genre d'expériences ont été les lapins. Pour des raisons diverses, furent abandonnées celles entreprises chez des chiens, des poulets, des cobayes et des rats blancs.

Bianchi divise ses lapins en cinq séries. La première comprend les lapins morts spontanément ou tués après un traitement variant de sept à quinze jours, alors que le sang de ces animaux était complètement leucopénique et ne contenait plus d'hématoblastes. Dans la seconde il groupe les lapins morts ou tués entre le cinquième et le huitième jour de traitement, quand le nombre de leucocytes variait entre 500 et 800 par millimètre cube, et que nombre d'hématoblastes était déjà de beaucoup diminué. La troisième série se rapporte aux animaux tués après une seule piqûre et dont la quantité de globules blancs oscillait entre 1.800 et 3.000, avec un taux presque nor-

mal d'hématoblastes. Les lapins de la quatrième série ont reçu de 2,5 à 3 centimètres cubes de benzol par kilo de poids, au lieu de 1 centimètre cube comme précédemment. La cinquième série comprend les cas où l'on ajoutait quelques gouttes d'aniline au benzol, alors que les lapins étaient déjà devenus leucopéniques.

Pour éviter des redites inutiles, nous passerons sous silence les comptes rendus anatomiques de Bianchi, qui sont semblables à ceux de Selling. Nous nous bornerons à résumer les considérations et conclusions que l'on peut tirer de ces belles expériences.

Elles confirment pleinement l'action lytique du benzol sur les éléments de la série blanche du sang et sur les cellules, capables de fonction hémato-poïétique de la moelle osseuse, de la rate et de l'appareil lymphatique.

Les polynucléaires se sont montrés plus sensibles à l'action de ce toxique. Ils sont les premiers à diminuer dans le sang circulant et en proportion plus grande que les mononucléaires, dont on peut apercevoir encore quelques exemplaires dans les leucopénies très avancées. En rapport avec ce fait, on constate, à l'examen microscopique, une destruction plus rapide et plus grave des cellules parenchymateuses de la moelle osseuse que de celles de la rate et des ganglions lymphatiques.

La leucopénie obtenue par le benzol doit être considérée comme absolue et réelle. Contrairement aux

premières assertions de Pappenheim, jamais Bianchi n'a trouvé, dans les organes profonds, soit une accumulation, soit une quantité notable de leucocytes. Par contre il a toujours observé un parallélisme étroit entre les variations en globules blancs du sang périphérique, celles du sang extrait du cœur pendant la vie et celles du sang contenu dans les viscères.

Cette leucopénie peut s'expliquer soit par la destruction des globules blancs du sang circulant, soit par l'atteinte profonde des organes hématopoïétiques et le manque de production qui en résulte, soit par ces deux mécanismes à la fois. Vu l'atrophie presque totale des organes leucopoïétiques que l'on trouve dans les cas de leucopénie grave, Bianchi croit que la seconde hypothèse est plus vraisemblable que la première, mais il admet, aussi, l'action directe du benzol sur les cellules blanches du sang circulant.

Bianchi n'a jamais trouvé de normoblastes dans le sang périphérique. Pendant toute la durée des expériences, le nombre d'hématies n'a jamais diminué de plus de 15 à 20 0/0. D'après leur aspect, elles ne paraissaient pas très touchées par le benzol.

Les hématoblastes se voient en moindre quantité dès la première piqure et diminuent de plus en plus au fur et à mesure que le traitement se poursuit, de telle façon qu'à une leucopénie marquée il correspond le même degré d'« hématoblastopénie ».

Les expériences de Bianchi ne sont pas favorables

à la théorie, de Wright, qui prétend que les hémato-
blastés seraient formés par les mégacaryocytes. En
effet, dans la moelle osseuse des lapins déjà « héma-
toblastopéniques », Bianchi a constaté une quantité
assez grande encore, de mégacaryocytes ; dans
d'autres cas, où les hématoblastés commençaient
déjà à diminuer dans le sang, Bianchi a trouvé un
grand nombre de mégacaryocytes dans la moelle
osseuse.

De ces expériences Bianchi conclut : que le benzol
exerce une action destructive notable sur les élé-
ments de l'appareil leucopoïétique, sur les globules
blancs et sur les hématoblastés ; que de nombreuses
expériences, avec leurs correspondants examens
anatomo-pathologiques, macro et microscopiques ont
démontré de façon indiscutable, que le benzol a
la propriété de produire un état leucopénique
réel, avec atrophie presque complète des élé-
ments destinés à l'hématopoïèse ; que les globules
rouges moins atteints, ne présentent qu'une réduction
de 15 à 20 0/0 ; que les hématoblastés sont plus
sensibles à l'action du benzol et disparaissent pres-
que entièrement ; que le benzol exerce une action
destructive similaire sur les globules blancs, les élé-
ments leucopoïétiques et les hématoblastés, tandis
que les érythrocytes et érythroblastés ne sont que
peu touchés ; que cette différence de sensibilité, vis-
à-vis du même toxique, ne vient pas à l'appui de la
théorie qui veut que les hématoblastés dérivent des
globules rouges.

Les travaux de Bianchi confirment pleinement les conclusions de Selling. Ils mettent, en plus, en évidence deux faits dont celui-ci ne parle pas dans le compte rendu de ses expériences, mais qu'il avait constatés, tout de même, cliniquement, à savoir : 1° la non-coagulation du sang des lapins rendus leucopéniques ; 2° l'absence presque complète d'hématoblastes chez ces mêmes animaux. C'est à ces deux faits, dont la coexistence n'est sans doute pas fortuite, qu'il faut attribuer les signes cutanés et muqueux (purpura) de l'empoisonnement chronique par le benzol, et les hémorragies incoercibles qui, dans quelques cas, précipitèrent l'issue fatale.

Des séries d'expériences que nous venons de passer en revue, l'action leucotoxique du benzol découle avec évidence.

Seuls Pappenheim (dans ses premiers travaux) et Sohn n'étaient pas arrivés à cette conclusion. Les expériences de ce dernier, pour n'avoir été poursuivies que pendant une durée trop courte, n'ont aucune valeur scientifique. Les premières conclusions de Pappenheim étaient erronées, tout autant, comme lui-même dut en convenir dans le compte rendu de sa seconde série d'expériences.

Il reste donc établi que le benzol est un puissant agent de destruction des globules blancs et des hématoblastes, ainsi que des organes leucopoïétiques et érythropoïétiques. Les globules rouges adultes résis-

tent mieux à l'action de ce toxique, mais, si la dose de benzol est assez élevée, ils n'en sont pas moins atteints, quoique à un degré moindre. Tous ces faits ont été pleinement confirmés chez l'homme, soit à la suite d'empoisonnements chroniques, soit dans les essais thérapeutiques que ces empoisonnements ont suggéré aux cliniciens.

RÉSULTATS CLINIQUES

A la suite des publications de Selling, c'est Koranyi qui, le premier, eut l'idée d'utiliser l'action leucotoxique du benzol, comme agent thérapeutique, dans les cas de leucémie chronique, réfractaires aux rayons X. Chez les deux premiers malades ainsi traités, il obtint un retour à la normale du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire, ainsi qu'une réduction du volume de la rate et des ganglions lymphatiques. Encouragé par ce double exemple, Koranyi appliqua, dans sa clinique, le même traitement non seulement aux cas de leucémies mais aussi à ceux d'érythrémie et de pseudo-leucémies. Les résultats furent presque toujours favorables (Kiralifi).

A partir de ce jour-là le nombre de publications concernant l'action thérapeutique du benzol augmenta de jour en jour. D'après la plupart d'entre elles, les leucémies ainsi traitées avaient été influencées favorablement, et parmi celles-ci il faut compter les cas publiés par Kiralifi, Billings, Kovacs, Rafalski, Tedesko, Boni, Blik, Eppinger, Stein, Boehm, Demidow, Wachtel, Klein, Liakousky, Deutsch, Ronchetti, Rosler, Aubertin et Parvu, Vaquez et Yacoel, etc.

Toutes les observations ne furent pourtant pas favorables et Reibmeyer, Quadron, Muhlmann, Mohr, Astrakanowa, etc., publièrent des cas d'insuccès, tandis que d'autres auteurs (Turck, Kiralifi, Babonneix) durent arrêter le traitement par intolérance gastrique ou intestinale, ou par l'apparition d'albuminurie et d'hémoglobinurie (Wachtel), ou par des troubles nerveux (Sanguinetti).

Ce n'est pas tout. Neumann, Muhlmann et Kiralifi publièrent des cas, où les leucocytes, dont le nombre avait été ramené à la normale par le benzol, continuèrent de diminuer, malgré la suspension du médicament, jusqu'à se réduire à 200, et même moins, par millimètre cube. Ces cas présentèrent, alors, le tableau clinique suivant : perte des forces, anémie très prononcée, fièvre, et des épistaxis incoercibles qui déterminèrent la mort des malades. A l'autopsie ces auteurs constatèrent : 1° une aplasie de la moelle osseuse et de la rate, semblable à celle produite expérimentalement chez les lapins par Selling ; 2° des signes de nécrose du foie (zone centro-lobulaire), similaires à ceux déjà observés expérimentalement par Pappenheim. Neumann eut l'occasion de constater, en plus, un fait curieux, à savoir : l'absence complète de polynucléaires dans les foyers inflammatoires, trouvés dans les poumons et dans le tube digestif, où tous les autres signes de phlogose existaient au complet.

Ensuite Jesperen publia un cas semblable, où une rhinorrhagie incoercible clôtura le tableau clinique

d'une leucémie soumise à la benzolthérapie, alors que la symptomatologie laissait espérer une amélioration.

Peu de temps après Spiegler fit part du cas d'une malade atteinte de leucémie myéloïde, très améliorée par le benzol et qui continua le traitement pendant cinq semaines à l'insu de son médecin-traitant. Elle mourut présentant les signes cliniques de l'empoisonnement chronique par le benzol et à l'autopsie, en plus d'une atrophie très marquée de la moelle osseuse, de la rate et des ganglions, on trouva une dégénérescence graisseuse du foie et des reins.

Ces résultats malheureux et regrettables sont dus presque exclusivement soit à l'inexpérience des premiers observateurs, soit à l'imprudence des malades, et ne peuvent pas faire oublier les succès remarquables qui ont été obtenus, quand on a su se servir du benzol avec discrétion et discernement. De ces cas, déjà nombreux, il résulte que le benzol agit favorablement sur tous les symptômes de la leucémie chronique et que son action, souvent plus rapide que celle des rayons X, est, parfois plus efficace, ayant réussi à améliorer des cas où la radiothérapie avait échoué.

Analyse de l'action du Benzol chez les leucémiques

MODES D'ADMINISTRATION. — DOSES

Globules blancs. — Le benzol produit une diminution rapide et progressive du nombre des globules

blancs qui, en quelques semaines, peuvent être ramenés au taux normal. En voici quelques exemples :

Schur.....	50.000 à 6.000
Tedesko	120.000 à 11.000
Wachtel.....	182.000 à 13.000
Jesperen.....	200.000 à 5.000
Stein	225.000 à 6.000
Stern.....	264.000 à 13.600
Eppinger	300.000 à 7.000
Kovacs	350.000 à 12.000
Vaquez et Yacoël	525.000 à 9.000
Josefson.....	600.000 à 5.000
Sanguinetti.....	643.000 à 14.200
Billings.....	780.000 à 8.500
Deutch	836.000 à 7.000

Le benzol paraît agir plus vite que les rayons X sur les globules blancs. D'autres fois son action se fait attendre tant soit peu, mais la diminution des leucocytes s'accroît rapidement une fois amorcée.

Cette réduction, qui peut être excessive si le traitement est trop longtemps prolongé, n'est pas définitive et, généralement, la quantité de globules blancs augmente de nouveau quelque temps après la cessation du traitement.

Formule leucocytaire. — L'action quantitative du benzol sur les leucocytes n'est pas toujours accompagnée, ou suivie, d'une action qualitative équivalente, et c'est ainsi que la plupart des auteurs n'ont constaté qu'une amélioration, plus ou moins grande, de la formule leucocytaire sans qu'elle fut ramenée tout à fait à la normale. Pourtant quelques auteurs, parmi lesquels Boni et Billings, ont vu les myélo-

cytes disparaître complètement. Cette disparition et celle des normoblastes a été constatée, aussi par Josefson et par Vaquez et Yacoel.

Globules rouges. — Les doses faibles et modérées excitent l'érythropoïèse d'une façon remarquable (de 3.000.000 à 5.000.000 dans le cas de Koranyi; de 3.680.000 à 5.570.000 dans un cas de Stern; de 3.500.000 à 5.000.000 dans un autre de Vaquez et Yacoel, etc. etc. L'hémoglobine augmente parallèlement. Les fortes doses sont toxiques pour les globules rouges mais à un degré moindre que pour les blancs, de telle sorte que, dans les cas d'érythrémie, pour ramener à la normale le nombre d'hématies, il faudrait produire une leucopénie grave, sinon mortelle. On a pu, cependant, en agissant prudemment, obtenir avec le benzol des résultats très favorables dans quelques cas de maladie de Vaquez, comme nous le verrons par la suite.

Rate. — Le volume de la rate est toujours influencé par le traitement. C'est ainsi qu'elle a été diminuée dans les cas de Kiralifi, Sanguinetti, Aubertin et Parvu etc., très diminuée dans ceux de Wachtel, Billings, etc pour redevenir de volume normal dans ceux de Klein, Josefson, Deutsch, Stern, Vaquez et Yacoël.

Ganglions. — Dans presque tous les cas les ganglions ont diminué de volume; parfois ils ont disparu (Kiralifi; Billings; Schur, etc). Cependant, dans un cas de Rolleston, les masses ganglionnaires ne furent pas modifiées apparemment.

Foie. — Diminué seulement de volume dans les cas de Sanguinetti, Rafalsky, etc, le foie a repris son volume normal dans celui de Deutsch.

Les élévations thermiques disparaissent (Wachtel Jasperen, Fossatti, Aubertin et Parvu, Vaquez et Yacoël), même celles ayant résisté à l'action des anti-pyrétiques.

Les hémorragies gingivales des observations II et III, de Vaquez et Yacoël disparurent, aussi, complètement, sous l'action du médicament.

L'état général est rapidement amélioré, souvent même avant que le sang n'accuse les modifications caractéristiques habituelles. L'appétit et les forces reviennent et, avec celles-ci, l'aptitude au travail.

La durée de cette amélioration a été variable et parfois assez longue : quatorze mois dans un cas de Kiralify ; trente mois dans un autre de Türk.

Cette amélioration, de tous les symptômes, a été obtenue non seulement chez la plupart des malades soumis d'emblée à la benzothérapie mais aussi dans quelques cas de leucémie qui n'avaient été que peu ou pas influencés par les rayons X. Ainsi fut dans un cas de Koranyi où la radiothérapie n'avait produit qu'une diminution, toute passagère, de la leucocythémie ; dans un autre de Schur où une leucémie lymphoïde, améliorée par les rayons X et suivie de rechute, fut grandement améliorée par le benzol, qui fit disparaître les ganglions ; dans un troisième de Sanguinetti où la leucémie avait été aggravée (?) par les rayons de Röntgen, et dans d'autres cas où la

radiothérapie paraît avoir été inefficace (Kiralify, Jesperen, Fossatti, Aubertin et Parvu). Un tel faisceau de cas est réellement impressionnant et peut nous faire douter de la toute-puissance des rayons X dans l'universalité des cas, malgré la foi que méritent les assertions autorisées de Bécclère. Mais il n'est pas toujours ainsi et, pour être équitable, il faut ajouter que dans d'autres (Klein ; Türck ; Gillmann et Moorhead ; Bécclère) c'est la radiothérapie qui a dû préparer ou compléter l'action du benzol.

Modes d'administration. — La plupart des auteurs le donnent par la bouche, au milieu ou après les repas, soit en gouttes dans du lait, du vin, du sirop, etc, soit en capsules : benzol et huile d'olive à 0 gr. 50.

Mais l'estomac ne supporte pas toujours le benzol et il est arrivé que les malades se plaignent de renvois désagréables, de brûlures gastriques (surtout si le médicament est pris à jeun), de diarrhée et d'autres troubles digestifs, pouvant s'accompagner de vertiges et, parfois, assez marqués pour obliger le médecin à suspendre le traitement (Türck ; Sohn ; Koranyi ; Babonneix). (Ces troubles digestifs ont été attribués par Sohn à l'action toxique du benzol sur le foie). C'est dans ces cas que Koranyi conseille de donner le benzol, sous forme de lavements à garder, mélangé à une certaine quantité d'huile d'olive. Dans les mêmes cas, d'autres auteurs conseillent de cesser tout traitement, pour le reprendre un certain temps après. En procédant ainsi, il est arrivé fré-

quemment, presque toujours, que la précédente intolérance s'atténue et disparaît totalement. Elle constitue, quand elle persiste, une contre-indication à la benzolthérapie par la voie buccale.

Doses. — Quelques auteurs (Josefson, Aubertin et Parvu, Vaquez et Yacoël) ont obtenu de bons résultats avec des doses très modérées, doses qui dans d'autres cas ont stimulé, au contraire, la leucopoïèse. C'est pour cette raison que la plupart des auteurs conseillent de commencer par des doses faibles mais d'atteindre progressivement la dose journalière de 3 à 4 grammes. Ces doses plus fortes sont plus agissantes, mais elles peuvent être toxiques à longue échéance (Neumann, Kiralify). Le cas de mort publié par ce dernier auteur se produisit vingt-deux jours après l'arrêt du traitement. Aussi, dans sa clinique, on cesse le benzol dès que le nombre des globules blancs est descendu à 20.000 et même plus tôt si la chute a été rapide.

C'est avec le même but — éviter ou diminuer l'action toxique des cures prolongées — que Koranyi, Kiralify et autres auteurs conseillent de combiner la radiothérapie avec la benzolthérapie et d'arrêter cette dernière aussitôt que le nombre des globules blancs a sensiblement baissé, bien avant d'arriver au chiffre normal, quitte à reprendre la médication plus tard, si c'était nécessaire, pour parachever la cure. Avec le même dessein, Klein, systématiquement, fait précéder le benzol de quelques séances de rayons X, qu'il prolonge jusqu'à ce que la quantité de leuco-

cytes devienne stationnaire. Le benzol, donné en ce moment, produirait des résultats plus rapides d'après cet auteur, dont la façon de penser et d'agir est partagée par Billings et Rafalsky.

Toutes ces précautions ne sont pas superflues. La toxicité du benzol est, en effet, réelle. Elle a été prouvée, tout d'abord, par les expériences que nous avons rapportées plus haut et en particulier par celles de Pappenheim, qui a constaté que des lapins de 1.200 à 1.500 grammes, auxquels il injectait 4 grammes de benzol, mouraient paralysés dans les vingt-quatre heures. A la dose quotidienne de 2 grs. les expériences se terminèrent, également, par la mort, au bout de quelques jours. En plus de l'atteinte, plus ou moins grande, des organes hématopoïétiques décrite par Selling, Bianchi et autres auteurs (qui injectaient des doses moindres), Pappenheim a noté, chez ses lapins, à plusieurs reprises, de graves lésions du foie et surtout des reins, allant jusqu'à la nécrose. Il en conclut que le benzol, qui à petites doses stimule la leucopoïèse, est un médicament dangereux à doses agissantes, c'est-à-dire fortes, et il préfère les rayons X, le thorium et même la benzine qui produirait les mêmes effets que le benzol avec des inconvénients moindres (1).

1. Le Blaye (*Arch. des mal. du cœur*, 1914, p. 488) a traité, avec ce dernier produit, une leucémie myéloïde avec forte splénomégalie, 25.000 globules blancs et 20 o/o de myélocytes neutrophiles. Il donnait de 1 à 5 grammes de benzine par jour. Les globules blancs, qui, tout d'abord avaient augmenté à 35.000, descendirent ensuite à 17.000, avec amélioration de la spléno-

Cliniquement la toxicité du benzol a été prouvée par les empoisonnements chroniques professionnels rapportés par Santesson et par Barker, et, ce qui est bien plus regrettable, par les cas de Neumann, Koranyi, Muhlmann, Kiralify, Moller, où la benzol-thérapie, à haute dose, avait été longtemps prolongée. Chez ces malades la guérison apparente fut suivie : de leucopénie progressive jusqu'à disparition presque totale des globules blancs ; de perte des forces, d'hémorragies, d'anémie prononcée, de fièvre et de mort. A l'autopsie, dans quelques-uns de ces

mégalie et de l'état général. Bientôt le nombre de leucocytes avait baissé à 4.400 avec 5 o/o de myélocytes. Les globules rouges étaient passés de 3.200.000 à 4.000.000. Malgré la cessation de la médication, l'amélioration continua et deux mois après la malade se croyait guérie. Elle avait, alors, 8.700 globules blancs par millimètre cube, avec 2 o/o de myélocytes. La malade était albuminurique. Le traitement fit disparaître l'albuminurie

Malgré les assertions de Pappenheim, qui tendent à prouver le bien-fondé de l'observation ci-dessus, nous devons nous demander s'il faut attribuer ce beau résultat à la benzine, ou bien si l'auteur n'aurait pas donné du benzol pensant donner de la benzine (Nous avons vu, au commencement de ce travail, que cette erreur est commise très fréquemment).

Nous croyons devoir poser ce point d'interrogation parce que Bianchi, dans ses expériences de contrôle, n'est pas du tout d'accord avec Pappenheim sur ce sujet.

Bianchi a injecté de la benzine (C^6H^{14}) à deux lapins. Le premier en a reçu quotidiennement, pendant trente jours, 1 centimètre cube et demi par kilo de poids ; le second, qui en recevait 4 centimètres cubes par kilo de poids et par jour, est mort au bout de dix jours. Voici comment Bianchi s'exprime au sujet des résultats obtenus :

« Dans le sang de ces animaux non seulement je n'ai jamais observé une diminution du nombre des leucocytes, mais, pendant que chez le premier lapin la quantité de globules blancs resta presque stationnaire, chez le second, en huit jours de traitement, les leucocytes de 7.500 avaient passé à 12.200 ».

cas, on a pu constater, dans le foie, des signes de nécrose de la zone centro-lobulaire, déjà observés expérimentalement par Pappenheim.

L'organisme humain serait même plus sensible que celui des animaux à l'action leucolytique de cet hydrocarbure, qui est capable d'y produire une destruction marquée des globules blancs et des tissus hématopoïétiques, soit qu'on le donne en inhalations (empoisonnements professionnels) qui se sont montrées inefficaces chez les lapins (Langlois et Desbouis ; Lehemann), soit qu'on l'administre, par la voie gastrique, à des doses très petites par rapport à celles employées dans les animaux en expérience.

DOCUMENTS CLINIQUES

L'observation que nous allons rapporter concerne une malade déjà présentée par MM. Vaquez et Yacoël à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 28 janvier 1918. Nous l'avons choisie parce qu'elle nous a paru présenter, plus que tous les autres cas de leucémie traités par la benzolthérapie dans le service du professeur Vaquez, les avantages que l'on peut obtenir de cette médication. Non pas qu'il s'agisse, ici, de guérison définitive — il ne paraît pas que le benzol puisse en produire plus que les rayons X — mais d'une suspension si prolongée, du processus

morbide, qu'elle aurait pu faire croire à une guérison. Comme on le verra, en effet, c'est seulement après douze mois d'un retour du sang à l'état normal que l'affection reprit sa marche en avant. Encore cette récurrence est-elle de date très récente et il nous est impossible de nous prononcer sur sa gravité et sur la résistance qu'elle offrira à un nouveau traitement par le benzol que nous nous proposons d'instituer.

Il s'agit d'une dame âgée, actuellement de cinquante-trois ans. Dès la fin 1915 elle avait remarqué que ses joues et ses oreilles devenaient de plus en plus blanches, qu'elle maigrissait beaucoup et que ses cheveux tombaient abondamment. C'est au commencement de 1916 qu'elle croit toucher quelque chose de dur dans le côté gauche de son ventre. Son médecin l'envoie en consultation à la Pitié, où elle fut admise dans un service de médecine. Là on lui donna 50 grammes de rate crue, tous les jours, et de l'arsenic. On prescrivit aussi des séances de radiothérapie qu'on ne put pas faire dans cet hôpital, raison pour laquelle la malade fut adressée à la Salpêtrière. Là on lui fit trois séances de radiothérapie de trente minutes, une heure et deux heures, d'après la malade. Mais ce traitement était fait d'une façon irrégulière par suite de l'encombrement des hôpitaux pendant cette période de la guerre, ce qui décida la malade à l'abandonner. C'est alors qu'elle vint consulter le Dr Vaquez, à l'hôpital Saint-Antoine. « A ce moment-là la malade était très pâle, très amaigrie

« et dans un état de faiblesse telle qu'elle pouvait à
« peine se tenir debout.

« Elle présentait des poussées fébriles quotidiennes
« oscillant entre 38 et 39 degrés ; la rate descendait
« jusqu'à la fosse iliaque ; le chiffre des globules
« blancs était de 525.000.

« Le 12 février 1917, après que l'examen du sang
« eut été pratiqué, nous instituâmes immédiatement
« le traitement par le benzol. Sept semaines après le
« début du traitement, elle n'avait que 15.000 glo-
« bules blancs avec 5.000.000 de globules rouges.

« L'état général était considérablement amélioré ;
« plus d'amaigrissement ; plus de prostration ; la
« température se maintenait à 37 degrés, au lieu
« d'osciller entre 38 et 39 degrés comme auparavant.
« Le poids avait augmenté de 2 kilogrammes en
« l'espace de sept semaines et, dans le même laps de
« temps, la rate qui occupait les deux tiers du flanc
« gauche avait repris son volume normal.

« Les modifications numériques furent les sui-
vantes :

	Février 1917	Janvier 1918
Hémoglobine.....	60 p. 100.....	75 p. 100
Globules rouges.....	3.500.000.....	5.000.000
Globules blancs.....	525.000.....	15.000
Myélocytes	22 p. 100	15 éosinophiles.. 2 p. 100 7 neutrophiles.. —
Polynucléaires.....	60 p. 100	dont 21 éosinop. 73 p. 100
Mononucléaires.....	15 p. 100.....	25 p. 100
Globules rouges nucléés.	1 p. 100.....	0,5 p. 1000

« Depuis, grâce au traitement, son état général est
« toujours très satisfaisant, la rate conserve ses

« dimensions normales, le chiffre des globules rouges se maintient vers 5.000.000 et celui des globules blancs oscille entre 8 et 12.000. »

La direction du traitement de cette malade nous fut confiée lors du départ de M. Yacoël pour l'armée d'Orient.

Le 15 mars 1918 Mme R... avait, de nouveau, 24.900 globules blancs. Aussitôt nous avons recommencé le traitement et l'avons continué dans la forme suivante: Nous avons donné LX gouttes de benzol quotidiennement, en trois prises, pendant dix jours consécutifs. Après quelques jours de repos nous examinons à nouveau le sang et une nouvelle cure était conseillée si la quantité des globules blancs se maintenait encore trop élevée, au-dessus de 20.000. Si elle était au-dessous de 20.000 nous laissions passer de dix à quinze jours. On refaisait, alors, une nouvelle numération et, d'après le résultat, nous indiquions une nouvelle cure ou un nouveau repos de dix jours, et ainsi de suite. Dans les intervalles, quand le nombre des globules rouges paraissait un peu bas, nous avions l'habitude de donner, en les alternant, de l'hémostyl liquide, de la poudre de moelle osseuse ou de l'arrhéнал. Dans les multiples examens faits en 1918 les chiffres extrêmes constatés, pour les globules blancs, furent de 11.000 et de 42.000, avec une formule leucocytaire ne montrant aucune anomalie.

En 1919, sans prendre une seule goutte de benzol (la dernière cure fut faite en décembre 1918), le nombre des globules blancs s'est maintenu constamment

aux environs de 10.000, avec une formule leucocytaire tout à fait normale.

Pendant tout ce temps la rate est restée non perceptible, l'état général s'est maintenu parfait et la malade s'est sentie tellement bien qu'elle se considérait comme guérie. Malheureusement tel n'était pas le cas. Une analyse du sang, toute récente, nous a appris, en effet, que le nombre des globules blancs est remonté à 90.000, avec 20 o/o de myélocytes. L'état général est, cependant, excellent, et rien cliniquement ni subjectivement ne laissait prévoir ce retour offensif de la maladie. Le benzol dans ce cas-ci, pas plus que dans les autres, n'a produit qu'une amélioration, mais cette trêve a été tellement complète et si longtemps prolongée qu'elle n'en constitue pas moins un beau succès à mettre à l'actif de la benzolthérapie.

LA BENZOLTHÉRAPIE DANS LA MALADIE DE VAQUEZ

Les examens anatomo-pathologiques, macro et microscopiques, ayant mis en évidence la vulnérabilité particulière des tissus hématopoïétiques vis-à-vis du benzol, il était logique que cette nouvelle médication fut essayée dans la maladie de Vaquez, dont la

polyglobulie est due à une hyperplasie érythroblastique de la moelle osseuse.

Quelques auteurs, à l'étranger (Koranyi, Kiralify, etc.), prétendent que cette méthode leur a donné des succès réels. Dans le service du professeur Vaquez, on a obtenu des améliorations initiales avec ce traitement. Mais on a dû cependant l'arrêter, avant d'arriver à des résultats positifs, à cause de la leucopénie très marquée (Yacoël) qui se produisait alors que le nombre d'hématies restait encore trop élevé, vers 6.500.000.

Cependant, Lutembacher, qui n'avait obtenu que des résultats nuls chez trois malades d'érythrémie du service du professeur Vaquez, a vu, en ville, un quatrième cas où le benzol lui a donné toute satisfaction. Voici comment Lutembacher résume cette observation dans les *Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo*, janvier, février 1918 :

... « Il s'agissait d'un homme de soixante-cinq ans
« qui accusait des vertiges, qui prirent brusquement
« un caractère grave en janvier 1914 ; le facies était
« vultueux et il fallut pratiquer une saignée immé-
« diate pour conjurer des accidents menaçants.
« Quinze jours après, une hémarthrose spontanée se
« développait au sommet de l'épaule gauche. Au
« moment où nous observions le malade au com-
« mencement de mai, il persistait une ecchymose le
« long du bras. Indépendamment de la rougeur
« typique de la face, des muqueuses, des conjonc-
« tives, on trouvait une rate débordant légèrement

« les côtes. Le chiffre des globules rouges était de 7.740.000, les globules blancs 15.000. Les pourcentages donnent :

Polynucléaires neutrophiles.....	86
Polynucléaires éosinophiles.....	2
Lymphocytes.....	3
Mononucléaires.....	8
Myélocytes.....	1
Hématies nucléées.....	0
Hémoglobine.....	140' (Sahli)

« La pression artérielle mesurait 15×9 (au tensiomètre de Vaquez); le malade avait maigri de 12 kilos.

« Pendant les mois de mai, juin, nous donnons, pendant vingt jours chaque mois, de XV à XX gouttes, à chaque repas, de benzol; au 1^{er} juillet le malade accusait une grande amélioration, les vertiges avaient disparu, ainsi que les lourdeurs dans les jambes; la rate n'était plus perceptible, l'amaigrissement avait cessé; cependant le facies restait très coloré, un examen du sang nous donnait le résultat suivant :

Hémoglobine.....	120
Globules rouges.....	7.000.000
Globules blancs.....	7.000
Polynucléaires neutrophiles...	80
Polynucléaires éosinophiles...	2
Lymphocytes.....	5
Mononucléaires.....	13

« Le traitement fut poursuivi dans les mêmes conditions pendant les mois suivants. En novembre

« l'amélioration était considérable, la rougeur de la
 « face et des lèvres s'était très atténuée, les conjonc-
 « tives ne présentaient plus d'arborisations vascu-
 « laires, le fond de la gorge avait repris sa teinte
 « normale. L'état général était devenu excellent, plus
 « de vertiges, aucune lourdeur dans les jambes, le
 « malade avait repris 10 kilogrammes. A ce moment
 « l'examen du sang nous donne :

Hémoglobine.....	90
Globules rouges.....	5.800.000
Globules blancs.....	4.000
Polynucléaires neutrophiles...	76
Polynucléaires éosinophiles...	1
Lymphocytes.....	7
Mononucléaires.....	16

« Le traitement fut néanmoins poursuivi réguliè-
 « rement jusqu'en mai 1915 dans les mêmes condi-
 « tions. A ce moment il ne restait plus aucun signe
 « de la maladie, l'examen du sang était normal. De
 « mai 1915 à mai 1916, le malade fit quatre cures de
 « vingt jours de benzol. En 1917, le traitement fut
 « un peu délaissé, le malade n'ayant fait qu'une seule
 « cure de dix jours. Néanmoins nous n'avons noté
 « aucun signe morbide tant au point de vue clinique
 « qu'hématologique (octobre 1917). »

Lutembacher vient de nous affirmer qu'en décem-
 bre 1919 la guérison clinique de son malade persistait
 intégralement.

AUTRES APPLICATIONS

On a essayé la benzolthérapie contre les tumeurs malignes. Kiralify a injecté du benzol dans des cancers inopérables des seins. Une nécrose des éléments cancéreux fut obtenue aux points d'injection, mais la néoplasie continua à se développer tout autour. Schur, donnant du benzol par la voie gastrique, a observé la régression d'une énorme tumeur, de nature sarcomateuse, du bassin. Il n'obtint aucun résultat dans les épithéliomes. Un cas de lymphosarcome, caractérisé par des masses ganglionnaires externes et dessignes de compression intra-thoracique, a été guéri. par Gillmann et Moorhead, avec du benzol, donné pendant un mois et demi. La guérison paraissait complète. Tout dernièrement, Bordarampé, de Buenos-Aires, a traité quelques cas de cancers inopérables du col de l'utérus, comme suit : un tampon imbibé de benzol pur était appliqué directement contre la tumeur et laissé en place pendant cinq minutes ; on le remplaçait au bout de ce temps-là par un tampon sec. En plus de ceci, deux injections d'eau bouillie et chaude, de 2 litres chacune et contenant L gouttes de benzol, furent données quotidiennement. Sous l'influence de ce traitement le néoplasme se rétrécit et se cicatrise.

Etant donnée l'hyperplasie des organes hématopoïétiques constatée chez les lapins tués après la première et même après la deuxième piqûre de benzol, ne serait-il pas logique de donner, pendant un ou deux jours, une petite quantité de benzol aux malades dont l'hématopoïèse est à stimuler?...

CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ

Des empoisonnements chroniques professionnels observés par Santesson et Selling et de leurs expériences de contrôle, vérifiées, entre autres auteurs, par Bianchi, il découle :

1° Que le benzol est un puissant leucotoxique

2° Qu'en plus des cellules blanches du sang circulant, il détruit les cellules parenchymateuses des organes hématopoïétiques ;

3° Que par ce double mécanisme il produit une leucopénie réelle et totale, plus ou moins marquée, qui, dans les cas très avancés, se manifeste par l'absence presque absolue de tout leucocyte, soit dans la cellule de l'hématimètre, soit dans les lames, ou bien dans les coupes histologiques ;

4° Que les examens anatomo-pathologiques, macro et microscopiques, de la moelle osseuse, de la rate, des ganglions, de l'appendice, etc, etc, ont mis en évidence que le tissu myeloïde est plus lésé par ce toxique que le lymphoïde, ce qui se traduit, dans le sang des animaux en expérience, par une diminution plus grande et plus rapide du nombre des polynucléaires que de celui des mononucléaires. Il

en résulte que, à un certain moment, leurs pourcentages respectifs se trouvent renversés ;

5° Que le tissu érythroblastique de la moelle osseuse est, également, détruit par le benzol, mais que les globules rouges adultes sont relativement peu touchés ;

6° Que les hématoïdoplastes sont aussi sensibles à l'action de ce toxique que les globules blancs, de telle façon qu'à toute leucopénie il correspond une diminution proportionnelle d'hématoïdoplastes, corrélation qui n'est sans doute pas sans influence sur la production des hémorragies que l'on trouve à la période terminale des empoisonnements dus au benzol ;

7° Que, si la dose de benzol est suffisamment élevée, les tissus myéloïde et lymphoïde de différents organes peuvent être rendus presque complètement aplastiques ;

8° Malgré cela, qu'un processus de régénération commence, chez les lapins survivants, trois à quatre jours après la dernière piqure, et aboutit, dans les dix à vingt jours qui suivent, à une réparation complète de ces tissus. Au fur et à mesure que la régénération progresse, le sang reprend son aspect normal ;

9° Que si la dose de benzol a été trop forte, ou trop longtemps prolongée, la leucopénie s'accroît de plus en plus et la mort s'ensuit. Dans ces cas, en plus de l'aplasie [hématoïdoplastique qui est cons-

tante et générale, quelques auteurs ont trouvé des lésions nécrotiques du foie et des reins.

Vu les conclusions ci-dessus, il était logique que les cliniciens eussent l'idée d'employer le benzol comme agent thérapeutique dans le traitement des leucémies. Les résultats obtenus furent tout à fait encourageants.

Ces résultats se sont manifestés : par une diminution rapide des globules blancs dont le nombre, presque toujours, a été ramené à la normale ; par une modification de la formule leucocytaire dont, souvent, les éléments redeviennent normaux aussi bien morphologiquement que dans leurs pourcentages respectifs ; par un rapetissement de la rate, des ganglions et du foie, dont le volume revient aux dimensions moyennes ; par une disparition de la fièvre et des hémorragies ; par un retour de l'appétit, des forces et de l'aptitude au travail ; en un mot par une amélioration, plus ou moins complète, de tous les symptômes de cette maladie.

Cette amélioration n'est, généralement, que passagère. Elle a, cependant, duré quatorze mois, dans un cas de Kiralify ; trente mois dans un autre de Türek. Notre malade ne prend plus de benzol depuis un an déjà¹ et sa guérison paraît complète pour le moment (1).

1. Une analyse du sang toute récente, faite après la rédaction de ces conclusions (Voir Documents cliniques), prouve, malheureusement, que nous avions raison de ne pas considérer cette guérison comme définitive.

Ce traitement, qui semble agir plus vite que les rayons X, n'est pas toujours sans inconvénients. Parfois on a été obligé de le cesser à cause des troubles gastro-intestinaux, ou rénaux, qu'il avait provoqués. D'autres fois, soit par inexpérience des premiers médecins qui se sont servi du benzol, soit par imprudence de la part des malades, le traitement a été trop intensif ou trop prolongé, et alors des terminaisons fatales se sont produites, précédées de leucopénie presque absolue, de perte des forces, de fièvre, de tachycardie avec respiration pénible et très rapide, et, souvent, d'hémorragies incoercibles. A l'autopsie de ces cas on a trouvé une aplasie marquée de tous les organes hémato-poïétiques et, dans quelques-uns d'entre eux, des foyers de nécrose du foie et des reins, semblables à ceux déjà vus chez les lapins tués par des piqûres répétées de benzol.

Ces cas malheureux prouvent que le benzol est un médicament qu'il faut donner avec précaution et sous le contrôle d'un médecin. Nombreux sont les auteurs qui, pour en diminuer les risques, l'associent à la radiothérapie, ou arrêtent son administration bien avant que le nombre des globules blancs soit ramené à la normale, ne donnant de nouvelles doses que si la leucocythémie tend de nouveau à augmenter.

Nous conformant à la façon de procéder employée dans le service du professeur Vaquez, nous avons donné de petites quantités (LX gouttes par jour, pendant dix jours consécutifs), examinant fréquemment

le sang de nos malades, et ne conseillant une nouvelle cure que quand le nombre des leucocytes, comptés dix jours après le traitement précédent, se maintenait encore trop élevé. Dès que leur chiffre approchait de 20.000 par millimètre cube nous n'en donnions plus, sauf en cas d'augmentation ultérieure. Dans les intervalles, quand c'était indiqué, nous avons essayé de relever le nombre des globules rouges en donnant de l'hémostyl liquide, de la poudre de moelle osseuse ou de l'arrhénal. En agissant ainsi nous avons obtenu une diminution très grande des leucocytes, une augmentation des hématies et de l'hémoglobine, et une amélioration de tous autres symptômes sans exposer nos malades aux dangers inhérents aux doses trop fortes et longtemps prolongées de benzol.

Etant donné la vulnérabilité particulière des tissus hématopoïétiques, et en spécial du tissu myéloïde, vis-à-vis de ce toxique, il était tout naturel que la benzothérapie fut employée dans la maladie de Vaquez. Quelques auteurs, à l'étranger, disent en avoir obtenu de bon résultats. Dans le service du professeur Vaquez telle n'a pas été la règle. Cependant un de ses élèves, Lutembacher, en ville, a obtenu un succès complet, dont la guérison, apparente au moins, persiste sans aucun traitement depuis 1917.

D'autres essais thérapeutiques ont été faits avec le benzol dans le traitement des tumeurs malignes ino-

pérables. C'est ainsi que Schur a obtenu la régression d'un sarcome du bassin et que Gillman et Moorhead, après un mois et demi de traitement, ont guéri un lymphosarcome extra et intra-thoracique. Ces faits, s'ils étaient confirmés par la suite, élargiraient considérablement l'horizon thérapeutique du benzol, dont le principal champ d'action, actuellement, est constitué par les leucémies, dans le traitement desquelles il donne des résultats comparables à ceux de la radiothérapie, tout en étant à la portée de tous les praticiens et de tous les malades, même les plus modestes. Prudemment manié, c'est là qu'il rendra de grands services, si l'avenir prouve que les doses répétées de benzol, même légères, ne lèsent ni le foie, ni les reins.

Le Président de la thèse,
VAQUEZ,

Le Doyen :
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. POINCARÉ

BIBLIOGRAPHIE

- Aubertin et Parou.* — Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 23 mai 1913.
- Babonneix.* — Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 30 mai 1913.
- Béclère.* — Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 30 mai 1913.
- Bianchi.* — Atti della R. accademia dei Fisiocritici in Siena, série IV, vol. VI, p. 43, 1914; Pathologica, vol. VI, 1914, p. 415.
- Archivio per la Science mediche, vol. 39, n° 1, 1915.
- Billings.* — The journal of the American med. Association, fév. 1913.
- Bordarampé.* — In « Progressive Medecine », décembre 1919, p. 350.
- Deutsch.* — Wiener Klin. Wochen., anno 26, 1913.
- Dominici.* — Comptes rendus Soc. de Biologie, 1900, LII, 13.
- Archives gén. de Médecine, 1906, I, 641.
- Dori.* — Wiener Klin. Wochen., anno 26, n° 49, 1913, p. 2034.
- Gillmann et Moorhead.* — In Arch. des mal. du cœur, 1915, p. 501.
- Glaser.* — Johns Hopkins Hospital Bull., janv. 1911, p. 8.
- Grawitz.* — Klinische Pathologie des Blutes, 1906, 3^e édition.
- Jesperen.* — Deuts. mediz. Wochen., 1913.
- Kiralify.* — Wiener Klin. Wochen., anno 25, n° 35, 1912.
- Virchow's Arch., vol. 213, 1913.
- Berliner Klin. Wochen., anno 50, n° 43, 1913.
- Wiener Klin. Wochen., anno 26, 1913.
- Koranyi.* — Berliner Klin. Wochen., anno 49, n° 29, 1912.

Langlois et Desbouis. — Hyg. gén. et appliquée, p. 149, 1907.

— Journ. de Phys. et Path. gén., p. 253, 1907.

Lehemann. — Archiw fur Hygiene, vol. 75, p. 1, 1912.

Le Blaye. — In Arch. des Mal. du cœur, 1914, p. 488.

Lutembacher. — Anales de la Fac. de méd. de Montevideo,
janv.-fév. 1918.

Muhlmann. — Deuts. med. Wochen., 1913.

Nakanishi. — München med. Wochnschr., 1900, XLVII,
187, 680.

Neumann. — Wiener Klin. Wochen. anno 26, 1913.

Pappenheim. — Wiener Klin. Wochen., anno 26, 1913, p. 48.

— Zeitsch. f. exep. Path. u. Therapie, vol. 15, 1914.

Rafalsky. — Russkaz Wratsch., n° 48, 1913.

— Deut. Med. Wochen., anno 40, 1914.

Sanguinetti. — N. Zanichelli, Bologna, 1913.

Santesson. — Archiv. fur Hygiene, vol. XXXI, p. 336, 1897.

Schur. — Wiener Klin. Wochen., 1913.

Selling. — Johns Hopkins Hos. Bull., vol. XXI, n° 33, 1910.

— The Johns Hopkins Hosp. Reports. Monographs, n° 2,
1913.

Sohn. — Wiener Klin. Wochen., n° 15, p. 573, 1913.

Spiegler. — Wiener Klin. Wochen., n° 16, 1914.

Stern. — Wiener Klin. Wochen., anno 26, 1913.

Türk. — Wiener Klin. Wochen., anno 26, 1913.

Vaquez et Yacoël. — Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris,
25 janvier 1918.

Weiskotten, Schwartz et Steensland. — In Arch. Mal. du
cœur, p. 137, 1916.

Wachtel. — Deuts. Mediz. Wochen.; anno 36, 1913.

Wright. — Wirechow's Archiw, vol. 186, p. 55, 1906.

Yacoël. — Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 27 juillet 1917.



IMPRIMERIE JOUVÉ ET C^{ie}, 15, RUE RACINE, PARIS. — 4468-20



